



Impact d'une visite confraternelle et évaluation des pratiques à partir d'un cas-index portant sur la prise en charge de l'hypothyroïdie en médecine générale (Alpes-Maritimes)

Brice Goustard

► To cite this version:

Brice Goustard. Impact d'une visite confraternelle et évaluation des pratiques à partir d'un cas-index portant sur la prise en charge de l'hypothyroïdie en médecine générale (Alpes-Maritimes). Médecine humaine et pathologie. 2013. <dumas-00878040>

HAL Id: dumas-00878040

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00878040>

Submitted on 30 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

**Impact d'une visite confraternelle et évaluation des pratiques
à partir d'un cas-index portant sur la prise en charge de
l'hypothyroïdie en médecine générale (Alpes-Maritimes).**

THESE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice

Le 7 Février 2013

Par

Brice GOUSTARD

Né le 18 Avril 1983 à Châtenay-Malabry

Pour l'obtention du titre de Docteur en Médecine

(Diplôme d'État)

Discipline : Médecine Générale

Composition du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste SAUTRON, président du jury

Monsieur le Professeur Christian PRADIER

Monsieur le Professeur Jean-Louis SADOUL, directeur de thèse

Monsieur le Docteur Michel PAPA

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2012 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen M. BENCHIMOL Daniel

Assesseurs M. BOILEAU Pascal
M. HEBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs Mme HIZEBRY Valérie

Doyens Honoraires M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BLAIVE Bruno	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOQUET Patrice	M. LAPALUS Philippe
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE BAS Pierre
M. CHATEL Marcel	M. LE FICHOUX Yves
M. COUSSEMENT Alain	M. LOUBIERE Robert
M. DAR COURT Guy	M. MARIANI Roger
M. DELMONT Jean	M. MASSEYEFF René
M. DEMARD François	M. MATTEI Mathieu
M. DOLISI Claude	M. MOUIEL Jean
M. FREYCHET Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. GILLET Jean-Yves	M. OLLIER Amédée
M. GRELLIER Patrick	M. SCHNEIDER Maurice
M. HARTER Michel	M. SERRES Jean-Jacques
M. INGLES AKIS Jean-André	M. TOUBOL Jacques
	M. TRAN Dinh Khiem
	M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIREE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	<u>Cardiologie</u> (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Eric	<u>Médecine Interne</u> (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	<u>Hépto-Gastroentérologie</u> (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	<u>Biostatistiques et Informatique Médicale</u> (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M.	GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
Mme.	KLEEFIELD Sharon	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNE Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Baptiste SAUTRON, Président du jury.

Vous me faites un grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et de juger mon travail. Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis SADOUL, Directeur de cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance pour la réalisation de ce travail. Un grand merci pour votre aide précieuse et compétente, ainsi que pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici, Monsieur, le témoignage de tout mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Christian PRADIER.

Vous me faites l'honneur de votre présence au sein de ce jury. Je tiens à vous remercier de l'intérêt que vous portez à mon travail. Soyez assuré de ma sincère gratitude.

Au Docteur Michel PAPA.

Votre participation à ce jury m'honore. Veuillez croire à l'expression de ma sincère reconnaissance.

Aux médecins qui ont participé et consacré du temps à l'élaboration de ce travail. Merci pour leur gentillesse et leur accueil.

A mes Maîtres de stage, les docteurs Cécile MOUILLE BLANC et Elie TORREGANO qui m'ont fait découvrir l'univers de la médecine générale, et qui m'ont transmis cette passion du métier grâce à leurs généreux enseignements.

A mes co-internes de médecine générale, de psychiatrie, de pédiatrie, de gynécologie et tous ceux que j'ai côtoyé durant mon internat.

A ma famille, en particulier ma mère, pour son intarissable soutien pendant mes études.

A Sarah, pour sa patience et tous ses encouragements durant cette période.

A mes amis et à toutes les personnes que j'ai oubliées ...

TABLE DES MATIERES

Introduction	p15
I. Généralités : les hypothyroïdies	p16
A. Historique	p16
B. Synthèse des hormones thyroïdiennes	p17
C. Rôle des hormones thyroïdiennes	p20
1- Effets sur le développement embryonnaire et fœtal	p20
2- Effets métaboliques	p20
3- Effets cellulaires	p21
4- Effets tissulaires	p21
D. Déficit en hormones thyroïdiennes ou hypothyroïdie	p22
1- Epidémiologie	p22
2- L'hypothyroïdie par atteinte hypothalamo-hypophysaire	p22
3- L'hypothyroïdie par atteinte primitive de la glande thyroïde	p22
a) Forme fruste	p23
b) Forme patente	p24
E. Les signes d'hypothyroïdie primaire	p24
1- Manifestations cliniques générales	p25
a) Troubles cutanéophanériens et infiltration cutanéomuqueuse	p25
b) Syndrome d'hypométabolisme	p25
2- Les principaux retentissements	p26
a) Risques cardio-vasculaires	p26
b) Dyslipidémie	p27
c) Troubles neuropsychiatriques	p28
d) Effets neuromusculaires	p28
e) Répercussions osseuses	p29
f) Autres conséquences biologiques	p29
3- Retentissements sévères du coma myxoedémateux	p30

F. Etiologies de l'hypothyroïdie primaire	p31
1- Les thyroïdites dysimmunitaires	p31
2- Les causes post-thérapeutiques	p31
3- Les thyroïdites iatrogènes par surcharge iodée	p32
4- Thyroïdite auto-immune du post-partum	p33
a) Epidémiologie	p33
b) Evolution	p33
5- Les raretés	p34
G. Démarche diagnostique de l'hypothyroïdie	p35
1- Dépistage ciblé des sujets à risque	p35
2- Mesure du taux sérique et normes de la TSH	p36
3- Contrôle de la TSH et dosage de la T4L à quatre semaines	p36
4- Dosage des anticorps antithyroïdiens : orientation étiologique et déterminant pronostic	p37
5- Examens complémentaires secondaires (étiologiques)	p37
H. Traitement substitutif	p38
1- Présentation et modalités du traitement	p38
2- La décision du traitement thyroïdique	p39
3- Initiation du traitement	p39
4- Les bénéfices du traitement substitutif dans l'hypothyroïdie fruste	p40
5- Surveillance	p41
6- Education	p42
I. Cas particulier de l'insuffisance thyroïdienne au cours de la grossesse	p43
1- Physiologie thyroïdienne pendant la grossesse	p43
2- Epidémiologie	p43
3- Etiologies	p44
4- Conséquences	p44
a) Obstétricales et fœtales	p44
b) Chez l'enfant	p45
5- Dépistage ciblé des grossesses à risques d'hypothyroïdies	p45
6- Traitement	p46

II. Travail de recherche	p47
A. Type d'étude	p47
B. Matériel et méthode	p47
1- Mise en place	p47
2- Elaboration du questionnaire	p48
a) Construction du questionnaire	p48
b) Faisabilité du questionnaire	p50
c) Mise au point d'un système de notation par items	p51
3- Organisation des interventions	p55
a) L'entretien au cabinet	p55
b) L'information par courriel	p56
4- Analyse statistique des données recueillies	p56
a) Analyse descriptive	p57
b) Analyse comparative	p57
III. Résultats	p58
A. Caractéristiques des médecins généralistes	p58
1- Effectifs	p58
a) CNOM	p58
b) Thèse	p58
2- Le sexe	p58
a) CNOM	p58
b) Thèse	p58
3- Médecins Enseignants Cliniciens Ambulatoires (ECA) ou maîtres de stage	p58
a) CNOM	p58
b) Thèse	p58
B. Analyse descriptive des résultats obtenus au cas d'école	p59
C. Comparaison des données recueillies avant et après intervention	p64
D. Analyse des résultats regroupés par items	p73
1- Evaluation par items	p73
2- Comparaison avant et après intervention au sein des groupes Gc et Gv	p74
3- Analyse des items « Sous-médicalisation » et « Sur-médicalisation »	p78
E. Comparaison des réponses entre les médecins ECA et les autres	p80

IV. Discussion	p83
A. Evaluation de la pratique des médecins généralistes des Alpes-Maritimes d'après le cas d'école aux différentes étapes de la prise en charge des patients hypothyroïdiens	p83
1- Le diagnostic d'hypothyroïdie	p84
2- Les facteurs décisionnels de la mise en route du traitement substitutif dans le cadre d'une hypothyroïdie fruste	p85
3- Introduction du traitement thyroïdique chez le sujet âgé et à risque cardiovasculaire	p86
4- Modalités de prescription du traitement substitutif	p86
5- Surveillance biologique au cours du traitement	p87
6- Interactions, contre-indications et effets secondaires avec la lévothyroxine	p88
B. Efficacité de la visite confraternelle	p89
C. Efficacité de la fiche d'information envoyée aux médecins par courriel	p91
D. Critiques de notre enquête	p92
1- Limites de notre étude	p92
2- Intérêts et qualités de notre étude	p93
E. Propositions d'amélioration et perspectives concernant les modes de formations individuelles et leurs impacts	p94
Conclusion	p96
Références bibliographiques	p98
Annexes	p115
Index des documents	p119
Serment d'Hippocrate	p121
Résumé	p122

Introduction

L'hypothyroïdie est définie par une insuffisance d'hormones sécrétées par la glande thyroïde. Les retentissements qu'elle entraîne sont d'autant plus sévères qu'il s'agit d'une forme profonde et longtemps négligée. Cette pathologie touche environ 2 % de la population française, mais sa prévalence est particulièrement augmentée chez la femme et le sujet âgé.

Le médecin généraliste est en première ligne en ce qui concerne la prise en charge de cette affection, d'autant que les découvertes fortuites des formes asymptomatiques ont été multipliées par une généralisation du dosage des hormones thyroïdiennes dans les bilan dits « de routine ». Ceci n'est pas sans conséquences économiques, d'où la nécessité de savoir dépister, traiter, suivre et éduquer ces nombreux patients, en suivant les recommandations actuelles, comme celles émises par la HAS en 2007 sur la prise en charge des hypothyroïdies frustes.

Cette étude comporte 2 volets.

D'abord, nous avons proposé d'évaluer la pratique courante des médecins généralistes exerçants dans les Alpes-Maritimes dans ce domaine, et d'en vérifier la concordance avec les référentiels de bonnes pratiques édités par les sociétés savantes.

Ensuite, notre but était d'améliorer ces pratiques grâce à une méthode formative : la visite confraternelle. Cette visite est réalisée par un pair, au cabinet du médecin, sur le modèle de la visite académique. Des variantes sont employées depuis plusieurs décennies par les visiteurs médicaux de l'industrie pharmaceutique, et depuis peu, par les délégués de l'assurance maladie. Peu d'études ont permis de montrer un impact et une durabilité des effets de cette visite sur l'amélioration des pratiques. Notre travail propose donc d'en évaluer l'efficacité dans la prise en charge des hypothyroïdies primaires. Notre étude a été contrôlée face à un groupe de médecins qui n'a pas reçu de visite, mais une seule fiche d'information qui synthétisait les bonnes pratiques selon l'Evidence-Based Medicine.

Ce travail permettrait d'améliorer les pratiques de prise en charge des patients hypothyroïdiens et de mieux en maîtriser les coûts. A terme, il s'agirait d'optimiser la formation médicale des prescripteurs, en proposant des orientations quant aux méthodes informatives habituellement utilisées.

I. Généralités : les hypothyroïdies

A. Historique

Le fonctionnement de la glande thyroïde est longtemps resté inexpliqué. Au début du XIX^{ème} siècle, Xavier Bichat admet ne pas connaître son rôle (1). Pourtant, certaines pathologies semblent provenir d'un dysfonctionnement de cet organe, puisqu'au début du XVI^{ème} siècle, le médecin suisse Paracelse montre que la plupart des personnes atteintes de crétinisme ont aussi un goître (2). Au XVII^{ème} siècle, Thomas Wharton nomme cette glande « thyroïde », qui deviendra thyroïde. Sa description anatomique débute en 1750 grâce aux dissections de Léonard de Vinci menées à l'école de Padoue. Ces travaux sont poursuivis par André Vésale (3) et Eustachi (4) qui publient des planches anatomiques très détaillées.

La carence iodée était la première cause d'hypothyroïdie jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle. Les premières descriptions de goîtres ont eu lieu en Chine, 3000 ans avant JC. Les médecins observent que ces goîtres disparaissent après l'ingestion d'algues et d'éponges marines, richement iodées. En 1791, François-Emmanuel Fodéré réalise en France une enquête épidémiologique et constate qu'il existe des zones de goîtres endémiques, surtout dans les régions montagneuses des Alpes et des Pyrénées où se concentrent les cas de crétinisme (5). En 1820, le docteur Coindet utilise de l'iode en solution buvable pour traiter les goîtres (6). Malgré ce succès, il remarque de graves effets provoqués par un dosage excessif.

A la fin du XIX^{ème} siècle, le nombre de goîtres a fortement diminué grâce à la diversification de l'alimentation, puis grâce à l'adjonction d'iode dans le sel de table. En 1811, le chirurgien Allan Burns distingue le cancer thyroïdien du goître (7). Au XIX^{ème} siècle, les chirurgiens suisses, Jacques Louis Reverdin et Theodor Kocher observent que l'ablation totale de cette glande entraîne de graves perturbations, très similaires au myxœdème. Après plusieurs milliers de thyroïdectomies, Kocher publie ses observations et ses nombreux travaux lui permettent de recevoir en 1909 le prix Nobel de médecine. En 1892, George Murray montre que l'administration d'extraits de thyroïdes de moutons guérit le myxœdème post-opératoire (8). Il fut établi que la thyroïde déversait dans le sang des "substances" dont l'insuffisance était responsable des signes cliniques rassemblés sous le nom de « myxœdème ».

Au cours du XX^{ème} siècle, les progrès rapides de l'analyse physico-chimique, puis de l'immunologie ont permis de comprendre le métabolisme des hormones thyroïdiennes, ainsi que leurs mécanismes de régulation. Edward Calvin Kendall isole en 1915 la thyroxine (9) à partir de trois tonnes de thyroïdes de porc. Charles Harrington et Georges Barger réussissent à synthétiser cette hormone en 1927. La TSH est découverte en 1929 par une équipe américaine, puis la T3 en 1952 par le français Jean Roche. En 1938, l'invention de la scintigraphie à l'iode par Joseph Hamilton permet d'étudier le métabolisme thyroïdien, en attendant qu'apparaissent quelques années plus tard les dosages immunologiques, l'échographie, le scanner, et la cytoponction.

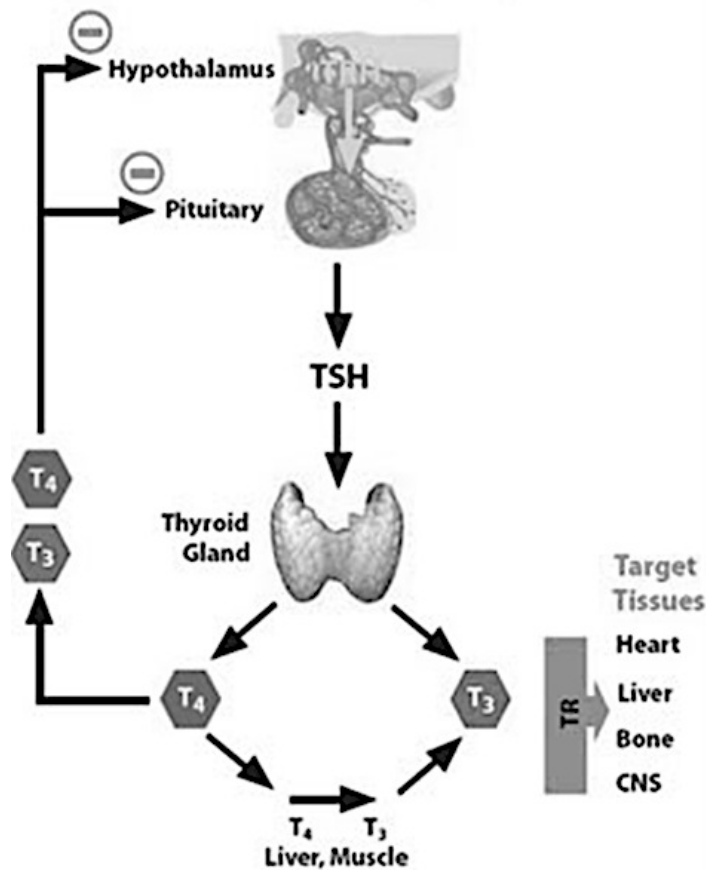
B. Synthèse des hormones thyroïdiennes

La thyroïde est la plus volumineuse des glandes endocrines de l'organisme. Richement vascularisée, elle se trouve dans la région cervicale basse devant les premiers anneaux de la trachée. Elle contient deux lobes réunis par un isthme qui lui donnent la forme d'un « H ». De consistance ferme, son poids moyen est de 20-25 grammes environ, pouvant aller jusqu'à 150g en cas de goître.

Sur le plan histologique, cette glande est constituée de thyrocytes alignés en épithélium simple selon une architecture folliculaire (10). La lumière centrale des follicules contient une substance, la colloïde, qui contient les précurseurs des hormones thyroïdiennes, la thyroglobuline et l'iode. Le thyrocyte produit les hormones thyroïdiennes. Au pôle apical, il exerce une activité exocrine de stockage de la colloïde au sein des follicules. Tandis qu'au pôle basal, il a une activité endocrine où il libère les hormones dans capillaires. La glande dispose aussi de cellules claires ou para-folliculaires qui sont responsables de la synthèse de thyrocalcitonine.

La production des hormones thyroïdiennes (figure 2) est contrôlée par un tripeptide, la TRH (thyrotrophine releasing hormone) sécrétée par l'hypothalamus et qui induit directement la synthèse de TSH (thyroid stimulating hormone) au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse. La TSH, encore appelée « stimuline », permet d'activer la production des hormones thyroïdiennes en activant les récepteurs membranaires des thyrocytes. La quantité d'hormones produite est ainsi modulée par une boucle de rétrocontrôle qui freine l'activité hypothalamo-hypophysaire (11)(figure 1).

Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis



CNS : central nervous system

TR : thyroid receptor

TRH : thyrotropin-releasing hormone

TSH : thyroid stimulating hormone

T₃ : triiodothyronine

T₄ : thyroxine

Figure 1 : Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes selon Berkow R (12).

Cette régulation passe par l'inhibition de la transcription génique des sous-unités de la TSH (13). Le sang apporte à la glande les substrats (acides aminés et iode) dont elle a besoin pour fabriquer les hormones. Les acides aminés sont utilisés pour produire la thyroglobuline, c'est une protéine spécifique à cette glande (14). Elle est ensuite stockée dans la colloïde où elle subit une iodation. L'iode est initialement absorbé par les intestins à partir des aliments issus de la mer et du sel de table enrichi. Il est transporté sous forme d'ions iodure (I^-) et iodate (IO_3^-). Les thyrocytes, activés par la TSH (15) captent ces ions depuis la circulation sanguine grâce à l'utilisation d'un symporteur du sodium et de l'iode (NIS) (16). L'iode est transféré du cytoplasme dans la colloïde grâce aux canaux transmembranaires appelés « pendrine » (17) et « AIT (Apical Iodine Transporteur) » (18). La thyroperoxydase (TPO), enzyme strictement produite par ces cellules, est activée par la TSH (19). Elle provoque alors une iodation des résidus tyrosyls de la thyroglobuline et assemble ces résidus entre eux sous forme de MIT (monoiodotyrosine) et de DIT (diiodotyrosine).

La T3 (triiodothyronine) est l'hormone thyroïdienne biologiquement active (20), elle résulte de la combinaison d'un résidu de MIT avec un résidu de DIT. Dérivée de la tyrosine, un acide aminé, la T3 possède en plus un deuxième noyau aromatique et trois atomes d'iode. Elle est beaucoup moins produite que la T4 (thyroxine) qui est une prohormone inactive. Elle provient du couplage de deux résidus de DIT. Toutes ces molécules sont placées en réserve dans la colloïde. Elles seront ensuite libérées par l'action stimulante de la TSH. La membrane apicale des thyrocytes s'invagine et endocyte des fragments de colloïde (21). Puis, des enzymes protéolytiques (cathepsines) viennent hydrolyser la thyroglobuline afin de déverser la T3 et la T4 dans le plasma. La T4 est excrétée en plus grande quantité que la T3 (80%-20%) (22). L'iode est récupéré par désiodation des DIT et MIT libérés et peut resservir. Une fois dans le plasma, T3 et T4 sont majoritairement transportées par les protéines TBG (thyroxine binding globulin) et TBPA (thyroxine binding prealbumin). Seule une petite partie de ces hormones circule sous forme libre dans le sang : 0,03% de la T4 et 0,3% de la T3. Dans le sang, la T4 traverse les tissus. C'est principalement dans le foie que se trouve une enzyme, l'iodothyronine 5'-désiodase, qui transforme la T4 en T3 par perte d'un iode. Cette transformation peut également se faire dans le système nerveux central, le tissu adipeux et le rein.

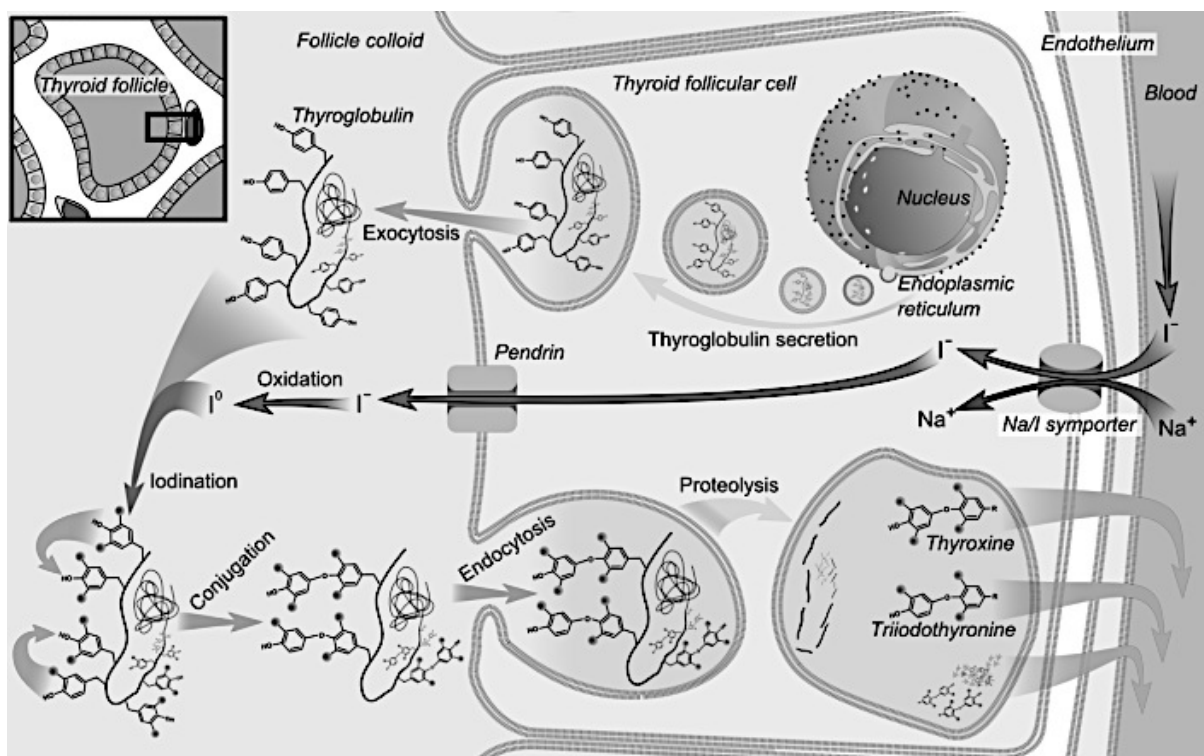


Figure 2 : Etapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes selon Walter F et Boron D (23).

C. Rôle des hormones thyroïdiennes

Les perturbations sont nombreuses lors d'un déficit ou d'un excès en hormones thyroïdiennes. Leur rôle est fondamental et touche le fonctionnement de multiples organes et tissus, tels que le tissu osseux, le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

1- Effets sur le développement embryonnaire et fœtal

Les hormones thyroïdiennes traversent la barrière placentaire. Elles sont indispensables au fœtus, stimulent sa croissance et le développement de son système nerveux.

Elles contribuent à la multiplication des cellules gliales, à la migration et à la myélinisation des neurones (24). Leur présence est capitale pour assurer un développement neurosensoriel normal.

Elles stimulent la croissance du squelette, sa différenciation et sa maturation. Après la naissance, elles potentialisent l'action de l'hormone de croissance, la GH (growth hormone) pour permettre la maturation du cartilage de conjugaison et accroître la vitesse d'ossification des épiphyses (25).

2- Effets métaboliques

Les hormones thyroïdiennes activent les voies métaboliques énergétiques dans la plupart des tissus, augmentant le métabolisme de base.

Quand l'organisme se trouve en zone froide, elles favorisent la thermogénèse à l'échelle de l'organisme par induction des réactions métaboliques (26). La chaîne respiratoire mitochondriale est activée, produisant ainsi plus de chaleur.

Ces hormones interviennent à chaque étape du métabolisme glucidique. L'absorption intestinale des glucides et la glycogénolyse sont majorées. Elles stimulent aussi la néoglucogénèse à partir de précurseurs non glucidiques. Ces réactions ont un effet hyperglycémiant.

Il existe une relation inverse entre la thyroxinémie et le taux de cholestérol et de triglycérides. Les hormones thyroïdiennes ont une action lipolytique, elles favorisent la lipogénèse et l'oxydation des acides gras libres. Le LDL cholestérol est capté et internalisé, puis dégradé dans le cytoplasme, grâce à l'augmentation du nombre de récepteurs aux LDL situés en surface des cellules concernées. Ces mécanismes ont un effet hypolipémiant.

Ces hormones agissent sur le métabolisme des protéines, ce qui régule la croissance musculaire. Anabolisantes à concentrations physiologiques, elles diminuent la synthèse et augmentent la dégradation des protéines à concentration excessive (27).

Elles accentuent le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire (28), intervenant alors sur le métabolisme hydrominéral. L'hypothyroïdie s'accompagne généralement d'œdèmes.

3- Effets cellulaires

Les hormones thyroïdiennes pénètrent dans le cytoplasme des cellules cibles.

Elles se lient à des récepteurs spécifiques (TR α 1, α 2, β 1 et β 2) qui se trouvent dans le noyau, les mitochondries et sur la membrane plasmique. Ces récepteurs sont codés par deux gènes THRA et THRB (29). C'est la T3 qui agit comme ligand naturel de ces récepteurs, car son affinité y est plus forte que pour la T4 (30).

Dans le noyau, la T3 a une action génomique. Lorsqu'elle se lie aux TR, le complexe formé peut agir comme un facteur de transcription. Il stimule ou inhibe l'expression de gènes-cibles (31) selon le type de tissu (32) (33).

La T3 accélère le métabolisme mitochondrial, grâce à l'expression des protéines qui sont impliquées dans les réactions enzymatiques et énergétiques de la mitochondrie (34). Ce découplage des phosphorylations oxydatives entraîne une production accrue de chaleur, qui s'accompagne d'une plus grande consommation d'oxygène.

Les hormones thyroïdiennes favorisent le métabolisme cellulaire en potentialisant les récepteurs membranaires, comme certains canaux ioniques et les récepteurs adrénergiques. Elles facilitent le passage des substrats énergétiques comme les acides aminés et le glucose.

4- Effets tissulaires

Les hormones thyroïdiennes ont une action ubiquitaire et sont impliquées dans la régulation d'un grand nombre de fonctions tissulaires. La T3 a une action directe sur le système nerveux sympathique, grâce à l'activation des récepteurs adrénergiques. Ceci explique son action sur les tissus musculaires et nerveux. Elle accélère le métabolisme de la créatine et en augmente sa contractilité, ce qui entraîne une hyperexcitabilité musculaire. Elle potentialise l'action des catécholamines sur le muscle cardiaque afin d'augmenter son travail par effets chronotrope et inotrope positifs (35). Sur le système nerveux, elle provoque une hypersensibilité et une vigilance accrue. Une hyperexcitabilité neuromusculaire se caractérise par une exagération des réflexes, et par l'apparition de tremblements fins et rapides au niveau des extrémités. Son action sur le tube digestif s'accompagne d'une accélération du transit et de l'ensemble des processus de la digestion. Elle intervient sur l'accroissement en longueur des os longs en stimulant leur activité ostéoblastique (36) (37). Elle participe également à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer.

D.Déficit en hormones thyroïdiennes ou hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se caractérise par une insuffisance de fabrication en hormones thyroïdiennes et par les effets périphériques que cette carence entraîne. Généralement peu bruyante, elle s'installe progressivement et lentement, expliquant un diagnostic souvent tardif.

1- Epidémiologie

Les dysthyroïdies touchent environ 1,6 milliards de personnes dans le monde (38). L'hypothyroïdie a une prévalence comprise entre 0,4 et 2 % dans les régions où l'apport iodé est suffisant (39). Plus fréquente chez les femmes, le sex-ratio varie de 1 à 3/10 (40) et l'incidence annuelle chez celles-ci est de 0,3 % (41). Sa prévalence augmente avec l'âge. Dans l'étude épidémiologique de Colorado (n=25 862), une TSH supérieure à 5 mUI/l est enregistrée chez 4 % des femmes âgées de 20 ans, contre 21 % chez les plus de 75 ans. Cette élévation est aussi marquée chez les hommes, qui passent respectivement de 3 à 16 % (42). On peut différencier deux mécanismes responsables de ce déficit hormonal.

2- L'hypothyroïdie par atteinte hypothalamo-hypophysaire

Elle concerne moins de 5 % des hypothyroïdies et sa prévalence est estimée à 0,005 %. Il s'agit d'un défaut de stimulation de la glande thyroïde. Secondaire à une affection hypothalamo-hypophysaire, elle entraînerait une insuffisance sécrétoire de TSH biologiquement active (43). On l'appelle aussi : insuffisance thyroïdienne ou hypothyroïdie secondaire ou centrale. Elle s'inscrit le plus souvent dans un contexte plus global d'insuffisance antéhypophysaire. Il existe deux types d'atteintes centrales :

- L'atteinte hypothalamique avec une TSH normale ou basse, qui reste inadaptée au faible taux de T4L (en cause : les tumeurs sellaires ou péricellulaires, les lésions infiltratives ou vasculaires, les irradiations et traumatismes locaux).
- Une TSH biologiquement inactive, qui garde un taux légèrement élevé malgré une T4L basse (d'origine génétique par mutation du gène du récepteur de la TRH ou des sous-unités de la TSH).

3- L'hypothyroïdie par atteinte primitive de la glande thyroïde

C'est le mécanisme le plus fréquent, qu'on appelle aussi : hypothyroïdie primaire ou périphérique ou insuffisance thyroïdienne primitive. L'atteinte de la thyroïde provoque un défaut de sécrétion en hormones T3 et T4. Cette carence exerce une levée du rétrocontrôle sur l'hypophyse, qui sécrète davantage de TSH. C'est alors une TSH élevée qui pose le diagnostic. Deux cas peuvent se présenter, c'est le couple T4L et TSH qui les distingue.

a) Forme fruste

- Définition biologique : Elle est asymptomatique et on l'appelle aussi : hypothyroïdie infraclinique ou subclinique. La thyroxinémie est normale, mais le taux de TSH est élevé et se situe souvent entre 4 et 10 mUI/l. Ceci n'est applicable que lorsque la fonction thyroïdienne a été durablement stable, l'axe hypothalamo-hypophysaire normal, et lorsqu'il n'existe pas de maladie intercurrente grave.

- Prévalence : C'est la forme la plus fréquente d'hypothyroïdie primaire. Sa prévalence varie de 2 à 10 % selon les études. Chez l'adulte, l'étude du Colorado retrouve une prévalence de 8,5 % (42). Une étude transversale, à partir de sujets issus de la population nord-américaine NHANES III (n=13432) montre que 4,3 % des sujets sont atteints d'hypothyroïdie fruste avec 5,8 % de femmes et 3,4 % d'hommes (44). En France, une analyse rétrospective portant sur un échantillon de l'étude SU.VI.MAX mesure cette prévalence à 3,3 % chez les femmes et 1,9 % chez les hommes âgés de 45 à 60 ans (45).

- Facteurs prédictifs de survenue d'une hypothyroïdie fruste : Le sexe féminin est plus exposé. Dans une étude longitudinale menée pendant 20 ans sur 2779 adultes représentatifs de la population de Wickham (Angleterre), une hypothyroïdie fruste a été enregistrée chez 7,5 % des femmes contre 2,8 % des hommes (40).

Les personnes âgées sont plus fréquemment atteintes, avec une prévalence de l'ordre de 2,1 % chez les sujets âgés de 70 à 75 ans (46) et 6 % pour les plus de 85 ans (47).

Les sujets porteurs d'antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes semblent plus exposés. L'auto-immunité est retrouvée dans 20 à 78 % des cas d'hypothyroïdie fruste. Dans une étude cas-témoin (84/145) réalisée sur la population de Tromsø, appariée sur l'âge et le sexe, les antiTPO sont présents chez 52 % des sujets atteints d'hypothyroïdie fruste, contre 16,6 % des témoins (48). Notons que dans l'enquête de Wickham, l'incidence annuelle des formes frustes était doublée lorsque ces anticorps étaient présents (49).

L'incidence de ces hypothyroïdies augmente aussi avec le tabagisme (50), la grossesse qui occasionne des affections immunitaires (parfois responsables d'insuffisances thyroïdiennes dans l'année suivant l'accouchement) et la vie en zone de carence iodée.

- Evolution naturelle : Le suivi d'une cohorte de 97 femmes a montré que 44 % d'entre-elles présentaient toujours une hypothyroïdie fruste 3 ans plus tard (TSH 4 à 12 mUI/l) (51). L'évolution vers une forme avérée n'est pas systématique. Le risque annuel de conversion s'élève à 5-10 %. D'autres études soulignent la possibilité d'une normalisation spontanée de la TSH dans près d'un tiers des cas (52).

b) Forme patente

- Définition : Cette forme symptomatique peut donner de nombreuses manifestations cliniques, elle est aussi appelée : hypothyroïdie franche ou avérée. Le taux de TSH est élevé, souvent supérieur à 10 mUI/l, et la valeur de la T4L est abaissée.

- Prévalence et incidence : La prévalence de l'hypothyroïdie patente chez l'adulte varie de 0,3 à 0,4 % dans la population nord-américaine (42) (44). En France, cette prévalence est mesurée à 0,2 % chez l'homme et 0,7 % chez la femme (45). Elle est plus élevée chez les sujets âgés de plus de 60 ans, puisqu'elle atteint 5,9 % des femmes et 2,3 % des hommes du même âge dans la cohorte de Framingham (53).

L'incidence annuelle des nouveaux cas est estimée à 3,5 ‰ pour les femmes et de 0,6 ‰ pour les hommes dans l'étude de population de Whickham (49).

- Facteurs prédictifs de conversion vers une forme avérée : Un taux initial élevé de TSH est associé à un plus grand risque de conversion d'une hypothyroïdie fruste en forme patente (54). Il s'agit du facteur prédictif prépondérant de conversion (55) devant l'âge, le sexe et une atteinte auto-immune.

La présence des anticorps antiTPO permettrait de prédire l'évolution vers une forme patente (54). Il s'agit d'un facteur de risque important de conversion, notamment chez les femmes dont l'incidence annuelle passe de 2 à 4 % lorsque les antiTPO sont positifs (56) (49). Tandis que chez les sujets âgés de plus de 60 ans, cette incidence bondie de 4,2 à 10 % en leur présence (57).

E. Les signes d'hypothyroïdie primaire

Les symptômes sont nombreux, mais peu sensibles et peu spécifiques. Ils témoignent d'un ralentissement global des voies métaboliques de l'organisme et sont d'autant plus marqués que l'insuffisance hormonale est profonde et ancienne. Les échelles de Billewicz (58) et de Zulewski (59) ont été construites pour l'évaluation clinique des insuffisances thyroïdiennes. A défaut d'être utilisées pour poser un diagnostic d'hypothyroïdie (60), elles permettraient d'évaluer sa gravité (61).

Plusieurs études ont tenté de démontrer d'éventuels retentissements cliniques dans les formes frustes. Il s'avère que les symptômes recueillis chez ces patients ne semblent pas plus fréquents que chez les euthyroïdiens (42) (62).

Généralement, une hypothyroïdie associe des signes d'hypométabolisme et des troubles cutanéophanériens avec une infiltration cutanéomuqueuse.

1- Manifestations cliniques générales

a) Troubles cutanéophanériens et infiltration cutanéomuqueuse

C'est le « myxœdème » qui donne parfois son nom à la maladie. Il s'accompagne d'une prise de poids modérée, malgré un appétit diminué. Le visage est infiltré, grossi et arrondi, lui donnant un aspect de « faciès lunaire ». Les paupières sont lourdes et gonflées, surtout au réveil. Les lèvres et les traits globalement épaissis. La peau est sèche et infiltrée, difficile à plisser, notamment au niveau des faces dorsales des mains et des pieds. Les doigts sont boudinés et sont le siège de paresthésies à cause de l'infiltration du canal carpien. L'infiltration atteint le larynx et les cordes vocales, provoquant une voix rauque et grave (63). Elle touche la langue provoquant une macroglossie et des ronflements, et la trompe d'Eustache avec une hypoacousie. La peau est sèche, froide et épaissie, d'aspect pâle ou jaunâtre avec un teint cireux et une érythrocyanose des lèvres et des pommettes.

A concentration normale, les hormones thyroïdiennes stimulent la transformation des caroténoïdes en vitamine A. C'est l'accumulation des caroténoïdes, qui est responsable de la coloration jaunâtre des téguments lors de l'hypothyroïdie. Les poils deviennent rares, secs et cassants surtout au niveau des aisselles et du pubis. Les cheveux aussi sont plus clairsemés. Les ongles deviennent cassants, striés voire dédoublés.

b) Syndrome d'hypométabolisme

Il s'agit d'un ralentissement global. Les activités sont limitées par une fatigue constante et les gestes sont plus lents. Le sujet est atteint d'hypothermie, de frilosité, et d'une constipation acquise. Au niveau cardiovasculaire, on observe une bradycardie sinusale et une tendance à l'hypotension artérielle. Enfin, les retentissements gynécologiques ne sont pas épargnés, avec des troubles du cycle menstruel, des métrorragies et plus rarement une galactorrhée dans des cas d'hypothyroïdies profondes. Il peut s'y associer une infertilité, des avortements précoces, ainsi que des troubles de la libido.

2- Les principaux retentissements

L'évolution spontanée d'une hypothyroïdie non traitée conduit progressivement aux complications suivantes.

a) Risques cardiovasculaires

Un cœur myxoédémateux peut présenter un bloc de branche, un bloc auriculo-ventriculaire, et parfois un trouble du rythme ventriculaire. L'épanchement péricardique provoque un assourdissement des bruits du cœur à l'auscultation, une cardiomégalie sur la radiographie, et un microvoltage avec des troubles diffus de la repolarisation sur l'ECG. Une insuffisance cardiaque peut survenir, elle est causée par la diminution d'activité et du métabolisme du myocarde. Ces altérations entraînent une baisse de la consommation en oxygène, une bradycardie sinusale, ainsi qu'une diminution de la force contractile.

Dans les formes frustes, les mesures des paramètres échographiques réalisées lors de nombreuses études ont permis de relever bon nombre d'anomalies concernant les fonctions systolo-diastoliques (64) (65), l'allongement du temps de relaxation des ventricules (66), la fraction d'éjection et des modifications morphologiques du tissu cardiaque (67). Ainsi, les performances myocardiques sont altérées, et retentissent à l'effort (68) (69).

Le risque est surtout vasculaire et athérogène (70) (71). La présence d'athérosclérose chez les sujets hypothyroïdiens a été confirmée par plusieurs études. En 1967, l'une d'entre-elle montrait que sa fréquence et sa sévérité étaient plus importantes dans les autopsies menées sur les sujets hypothyroïdiens, que chez les sujets euthyroïdiens appariés sur l'âge. D'autres études cas-témoins ont permis de confirmer cette association chez les sujets vivants (72).

Dans les formes frustes, une élévation des résistances artérielles périphériques et des anomalies de la vasodilatation endothéliale NO-dépendante ont été décrites (73) (74), il s'agit de marqueurs précoces d'athérosclérose. Chez ces patients, l'athérome s'installe plus fréquemment (75). Il touche les carotides, l'aorte et les coronaires, provoquant plus d'évènements cardiovasculaires (76). Les coronaropathies sont 33 % plus nombreuses (77), mais la mortalité cardiovasculaire ne semble pas affectée (78).

On considère que l'hypothyroïdie, même fruste, est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et indépendant. C'est ce qu'a démontré l'étude de Rotterdam portant sur 1149 femmes, âgées de plus de 55 ans (79). Une hausse de l'incidence des infarctus du myocarde a été enregistrée chez les femmes hypothyroïdiennes, malgré un ajustement sur les facteurs de risque

cardiovasculaires habituels. Le risque relatif d'infarctus du myocarde était comparable à celui des facteurs de risque habituels.

Le taux de TSH semble associé à la survenue d'évènements cardiovasculaires. Plusieurs études suggèrent qu'ils sont significativement plus fréquents, lorsque la TSH est supérieure à 10 mUI/l. Ceci a été démontré sur des populations âgées de plus de 65 ans, concernant la survenue de maladies coronariennes (80) et d'insuffisance cardiaque (81). En deçà, l'incidence de ces évènements ne semble pas augmentée (82) (83), pourtant d'autres ont montré qu'ils étaient plus fréquents pour une TSH supérieure à 4 mUI/l seulement (84).

Le risque est plus important dans la population masculine (85) et âgée de plus de 65 ans (86). L'auto-immunité thyroïdienne ne semble pas influencer ce risque (87).

b) Dyslipidémie

Il a été démontré que l'hypothyroïdie patente induisait une perturbation du profil lipidique. Elle se manifeste par une élévation des taux du cholestérol total (40), des apolipoprotéines (88) et du LDL cholestérol par diminution du nombre des LDL récepteurs (89). Ce profil lipidique est très athérogène d'autant que les LDL sont plus sensibles à l'oxydation (90). Dans les formes sévères, l'hypertriglycéridémie est secondaire à une baisse d'activité de la lipoprotéine lipase. Les taux de HDL cholestérol et des triglycérides ne semblent pas modifiés.

Une hypercholestérolémie est également décrite dans l'hypothyroïdie infraclinique, mais selon les séries, les résultats ne sont pas concordants (91). Souvent, le risque n'est pas supérieur à celui de la population témoin (92) ou s'il existe, il est faible. Certaines études ne retrouvent pas de perturbation du profil lipidique chez ces patients (93) (40). Tandis que d'autres ont enregistré des cholestérolémies totales plus élevées que la normale, pour des TSH comprises entre 5 et 10 mUI/l (2,33 versus 2,16 g/l en moyenne) (42).

Ces perturbations lipidiques semblent négligeables lorsque la valeur de la TSH est inférieure à 10 mUI/l, mais elles sont plus marquées lorsque la TSH s'élève (78) (94), bien que dans la population de Tromsø, cette relation disparaisse après ajustement sur l'âge et l'IMC (48).

Les femmes sont plus exposées, et quel que soit leur âge, une élévation de la TSH de 1 mUI/l est corrélée à une hausse de la cholestérolémie de 0,09 mmol/l (IC95 % [0,02 – 0,34]) (95).

Le tabac potentialise les effets hyperlipémiants de l'hypothyroïdie, car il freine la sécrétion des hormones thyroïdiennes et altère leurs actions périphériques (96).

c) Troubles neuropsychiatriques

Les dysthyroïdies peuvent provoquer une altération de la qualité de vie, mise en évidence à partir de questionnaires ad hoc (le SF-36 par exemple) (97) (98), mais toutes les études ne le confirment pas (99). Les troubles psychopathologiques, mesurés par des tests psychométriques (HARS et HDRS par exemple), ne semblent pas plus fréquents chez les sujets souffrants de dysthyroïdies symptomatiques (100).

Les répercussions neuropsychiatriques, retrouvées dans les hypothyroïdies infracliniques, sont inconstantes et tout autant controversées. Les troubles essentiellement rencontrés sont l'anxiété, la dépression, les troubles cognitifs et mnésiques (101). Les études ne montrent pas d'altération probante de la qualité de vie de ces patients (102), mais d'autres font état d'une baisse de l'élan vital et de la fonctionnalité (103). Certains souffrent de somnolence, d'un manque d'énergie et d'une inappétence, jusqu'à présenter un véritable syndrome dépressif (104) (105). Les patients souffrant de dépression ont une prévalence plus élevée d'hypothyroïdie fruste que les sujets normothymiques (106), mais il existe des résultats contradictoires où cette affection ne paraît pas être un facteur favorisant de la dépression, ni même de l'anxiété (107) (108).

Le déclin cognitif (109) et les atteintes mnésiques (108) sont liés au taux de TSH. Ces perturbations ont été objectivées au cours d'un travail expérimental, qui a montré une perturbation de l'activité des aires cérébrales à l'IRM fonctionnelle, chez des sujets soumis à un travail de mémoire (110). D'autres, n'ont pu démontrer ce déclin que chez les sujets atteints d'hypothyroxinémie (111) (47).

L'auto-immunité expose davantage ces patients à ces retentissements (112).

d) Effets neuromusculaires

Des paresthésies douloureuses atteignent les extrémités, en particulier des acroparesthésies des mains dans le cadre d'un syndrome du canal carpien. Les réflexes sont plus lents et décomposés. Certains patients souffrent d'authentiques syndromes cérébelleux et de dysarthrie. Dans une série de 33 patients atteints d'hypothyroïdie fruste, la fréquence des symptômes liés à des troubles neuromusculaires est plus élevée que chez les témoins, et certains électromyogrammes de surface réalisés sont anormaux (113).

Une myopathie hypertrophique et proximale provoque parfois des myalgies, des crampes et un enraidissement global, avec des masses musculaires tendues. L'allongement du temps de relaxation au cours du réflexe achilléen est un signe précoce de survenue d'une hypothyroïdie, mais il est rarement utilisé en pratique courante (114). L'analyse électromyographique met en évidence une hyperexcitabilité neuromusculaire (115) (116).

Un certain degré d'intolérance à l'effort s'explique par une dysfonction mitochondriale qui réduit le métabolisme aérobie, provoquant une acidification intramusculaire anormale en fin d'exercice dans les formes frustes, et même une élévation de la lactatémie dans les formes avérées (117).

Le taux plasmatique de créatine phosphokinase (CPK) est corrélé aux concentrations de TSH chez l'ensemble des sujets (118). Il existe une augmentation moins marquée de la myoglobine (119) et aucun changement des taux de troponine (120).

e) Répercussions osseuses

En cas d'hypothyroïdie, le remodelage osseux est ralenti (121), surtout dans les formes profondes et anciennes, où peuvent apparaître des anomalies de l'ossification (augmentation de l'épaisseur des corticales et condensation osseuse). Dans les autres cas, les études récentes ne montrent pas de modification de la densité osseuse (122) (123), ni des taux sériques des biomarqueurs du métabolisme osseux (124). L'insuffisance thyroïdienne semble même diminuer le risque d'ostéopénie et d'ostéoporose chez la femme ménopausée (125).

f) Autres conséquences biologiques

Les anomalies biologiques précèdent souvent les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie (126).

- Des anomalies hématologiques : L'anémie est majoritairement normochrome et normocytaire. Elle traduit la baisse de la production d'érythropoïétine et donc, de l'érythropoïèse induite par l'insuffisance thyroïdienne. Elle peut aussi être secondaire à une altération du transport du fer, à une réduction des capacités d'absorption intestinale, et à une spoliation martiale causée par les ménorragies. Dans ce cas, l'anémie est microcytaire et hypochrome. Parfois macrocytaire, elle résulte d'une carence en folates, ou bien à une maladie de Biermer, elle survient alors dans un contexte de polyendocrinopathie auto-immune. Dans une étude rétrospective menée sur 100 patients suivis pour hypothyroïdie primaire, 51 étaient anémiés. Cette anémie était normochrome normocytaire dans 54,9 % des cas, hypochrome microcytaire dans 41,2 %, et dans 3 cas il s'agissait d'une anémie de Biermer confirmée. Aucune relation n'a été établie entre le degré de l'hypothyroïdie et celui de l'anémie (127).

- Des troubles de l'hémostase : L'hypothyroïdie entraîne des perturbations de l'agrégabilité plaquettaire, ainsi qu'une possible thrombopénie par réduction de la mégacaryopoïèse. Dans l'hypothyroïdie modérée (TSH entre 10 et 50 mUI/l) il existe un risque thrombotique, alors que dans les formes sévères (TSH > 50mU/l), les saignements sont plus fréquents (128).

Des déficits modérés en facteur Willebrand et en facteur VIII ont été observés, constituant une maladie de Willebrand de type 1 (129). Ce profil favorise les hémorragies, également décrites dans l'hypothyroïdie fruste (130).

L'hémostase secondaire est aussi perturbée, avec une baisse de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (VII, VIII, IX, XI, XII) et un allongement de leur demi-vie.

Une corrélation positive entre T4L et fibrinogène a été retrouvée, même après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme (131). Les D-dimères, marqueurs de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse sont d'ailleurs augmentés (132).

- Les autres anomalies métaboliques : Les hypothyroïdiens présentent des glycémies basses, et des hyponatrémies par syndrome de dilution (particulièrement évident au cours du coma myxœdémateux). Une hyperuricémie est souvent observée chez les hommes, causée par une réduction de l'excrétion rénale et du métabolisme de l'acide urique. Quant aux femmes, il peut apparaître une hyperprolactinémie, causée par le défreinage de la TRH qui stimule alors les cellules lactotropes hypophysaires.

3- Retentissements sévères du coma myxœdémateux

Exceptionnel à présent, il est l'ultime expression d'une hypothyroïdie négligée. C'est une complication grave et mortelle dans la moitié des cas, malgré le traitement. Il est déclenché par le froid, souvent pendant l'hiver et après un stress organique comme une infection, une chirurgie, un traumatisme ou un traitement sédatif. Cliniquement, c'est l'installation progressive d'un coma calme, aréflexique, associé dans un quart des cas à des épisodes convulsifs. Le tableau se complète classiquement par une bradycardie, une hypotension artérielle, une bradypnée, une infiltration cutanéomuqueuse avec risque d'obstruction des voies aériennes supérieures et surtout une hypothermie centrale sévère. Biologiquement, on retrouve constamment une dilution sévère avec hyponatrémie majeure, et plus rarement une hypoglycémie, une hypokaliémie, une anémie et une hypoxie avec acidose respiratoire (hypoventilation alvéolaire). La ponction lombaire peut montrer une hyperprotéinorachie et l'électro-encéphalogramme est non spécifique.

F. Etiologies de l'hypothyroïdie primaire

Les causes sont identiques quelle que soit la profondeur de l'insuffisance thyroïdienne.

1- Les thyroïdites dysimmunitaires

En Occident, les insuffisances thyroïdiennes d'origines auto-immunes sont les plus fréquentes. Appelées « thyroïdites chroniques lymphocytaires » ou TLC, à cause de l'infiltration lymphoplasmocytaire du parenchyme thyroïdien, la maladie de Hashimoto en est la forme classique. Elle touche surtout la femme d'âge moyen (44). Elle peut succéder à une maladie de Basedow ou s'associer à d'autres atteintes auto-immunes, familiales ou personnelles, comme un vitiligo, un diabète insulino-dépendant, une insuffisance surrénale (syndrome de Schmidt) ou ovarienne (ménopause précoce), une polyarthrite rhumatoïde, ou une maladie de Biermer. Les antiTPO sont à des taux très élevés, et les anticorps anti-thyroglobuline sont présents, car ils procèdent à la destruction des thyrocytes. L'échographie thyroïdienne montre un goître ou une atrophie glandulaire, le parenchyme a un aspect pseudo-nodulaire puisqu'il est constitué de plages hypoéchogènes.

Quant à la thyroïdite atrophique, aussi appelée « myxœdème primaire ou idiopathique », elle s'accompagne d'une atrophie de la glande. Elle apparaît plus tardivement qu'une thyroïdite de Hashimoto et touche surtout la femme ménopausée. Ces deux formes sont proches, mais le taux d'antiTPO est moins élevé. L'échographie montre, selon le stade évolutif de l'atteinte, une thyroïde de petit volume, hétérogène et hypoéchogène.

2- Les causes post-thérapeutiques

Certaines thérapies thyroïdiennes induisent des hypothyroïdies primaires.

La radiothérapie métabolique par Iode 131 est utilisée pour traiter une maladie de Basedow, un nodule toxique, un goître, ou un cancer de la thyroïde en complément d'une exérèse chirurgicale. Une hypothyroïdie survient chez près de la moitié des sujets ayant subi ce traitement (56).

La thyroïdectomie est utilisée pour un traiter un cancer ou une maladie de Basedow. Même partielle, elle peut induire une hypothyroïdie lentement progressive et fruste qui touche 40 à 65% des patients qui en ont bénéficié (133).

La radiothérapie cervicale externe est utilisée pour traiter un cancer des voies aéro-digestives supérieures, un lymphome ou une maladie de Hodgkin. L'irradiation peut causer la destruction du parenchyme glandulaire ou induire une thyropathie auto-immune (134). Toutefois, aucune relation n'a été démontrée entre l'irradiation subie accidentellement par la population vivant à Hanford (Etats-Unis) et la survenue de dysthyroïdies.

Dans le cadre des hypothyroïdies déjà substituées, une insuffisance d'apport hormonal a été relevée chez 37 à 40 % des patients traités (135) (42).

Les antithyroïdiens de synthèse ou ATS, utilisés dans le traitement médical de la maladie de Basedow, sont une cause évidente de survenue d'une hypothyroïdie, le plus souvent fruste (136). Ce trouble est réversible à l'arrêt du traitement.

Les inhibiteurs de la tyrosine-kinase (exemple : le sunitinib) sont utilisés en cancérologie pour lutter contre la prolifération des cellules tumorales. Ils peuvent entraîner une hypothyroïdie suite à une réduction de la vascularisation glandulaire et à l'induction de l'activité de la désiodase de type 3 (137) (138).

3- Les thyroïdites iatrogènes par surcharge iodée

L'apport massif de produits iodés crée un blocage de l'organification de l'iode pour empêcher l'hyperthyroïdie, c'est l'effet Wolff-Chaikoff (139). A terme, cela induit une insuffisance thyroïdienne, ainsi qu'une réaction inflammatoire sur la glande (140). Une thyropathie auto-immune peut être ainsi révélée. Souvent silencieuse, mais parfois douloureuse, une phase de thyrotoxicose précède l'hypothyroïdie, comparable à la thyroïdite de De Quervain.

De nombreux médicaments et produits de contraste iodés peuvent être responsables de cette réaction inflammatoire, surtout l'amiodarone, un anti arythmique très utilisé depuis 1969. La prévalence de l'hypothyroïdie sous amiodarone est de 3,7 à 33 % selon les études (141). Elle agit en différentes étapes de la régulation thyroïdienne (142) en inhibant la synthèse de thyroxine (143) et en altérant son action périphérique (144). Au niveau hypophysaire, elle est responsable d'une augmentation transitoire de la TSH, surtout observée au cours des premiers mois de traitement (145).

Les cytokines et interleukines, utilisées dans le traitement de certains cancers en tant que régulateurs du système immunitaire et de la croissance tumorale, favorisent l'hypothyroïdie par induction d'un mécanisme auto-immun (146). Cet effet est aussi constaté lors de l'emploi des interférons α , β et γ comme antiviraux pour le traitement de certaines hépatites virales (147) ou en tant qu'immunothérapie dans certaines affections auto-immunes, comme la sclérose en plaque. La fréquence de survenue d'une hypothyroïdie dans ces conditions varie de 2,5 à 25 % selon les séries (148) (149). Les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de pathologies auto-immunes, et en particulier thyroïdiennes semblent plus exposés que les autres (150) (151). Cette thyroïdite persiste généralement malgré l'arrêt du traitement.

Le lithium est un thymorégulateur largement utilisé pour traiter les maladies bipolaires. Depuis plus de 40 ans, des essais montrent l'apparition de goîtres (152) et de dysthyroïdies après quelques mois de traitement (153) (154). La prévalence de l'hypothyroïdie avérée varie de 8 à 19 % selon les séries, tandis que celle de l'hypothyroïdie fruste atteint 23 % des patients sous lithium (155) (156). Les femmes de plus de 50 ans sont plus exposées (157). Dans une cohorte de 718 sujets sous lithothérapie au long cours, 10,4 % présentent une hypothyroïdie franche. Les femmes sont bien plus touchées que les hommes (14 versus 4,5 %), surtout lorsqu'elles débutent ce traitement entre 40 et 60 ans où la prévalence atteint les 20 % (158).

4- Thyroïdite auto-immune du post-partum

a) Epidémiologie

La thyroïdite du post-partum est favorisée par le rebond de l'activité immunitaire qui fait suite à l'accouchement. Son mécanisme auto-immun est similaire à celui de la maladie d'Hashimoto, avec dans la plupart des cas un petit goître ferme et insensible. Elle survient surtout chez des femmes qui souffrent déjà de maladies auto-immunes et qui présentent des anticorps antithyroïdiens positifs (159). Un quart des femmes souffrant de diabète de type 1 en est atteint (160).

Sous-diagnostiquée car peu symptomatique, ses signes sont généralement attribués aux conséquences de la grossesse, et au manque de sommeil. Elle aurait une prévalence de 5 à 10 % chez les femmes ayant accouché dans l'année (161) (162). La forme fruste est majoritaire, mais sa persistance est un facteur de risque démontré de l'apparition d'une forme avérée (163). Elle récidive dans 70 % des cas lors d'une grossesse ultérieure (164).

b) Evolution

L'hypothyroïdie apparaît au cours de l'année qui suit l'accouchement. Une phase transitoire d'hyperthyroïdie par thyrotoxicose cytolytique peut la précéder. Souvent, la thyroïdite du post-partum disparaît spontanément dans l'année. Pourtant, plusieurs études longitudinales montrent qu'elle est définitive dans plus de 50 % des cas (165). Ces formes persistantes sont plus fréquentes chez les multipares et les femmes qui ont des antécédents de fausses couches spontanées (166).

5- Les raretés

La carence iodée reste la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les régions déficitaires, comme l'Afrique centrale, le Népal et la Chine (167) où vivaient près de 2 milliards d'individus. Elle mène à une insuffisance thyroïdienne chez l'adulte, qui est associée à un volumineux goître. Tandis que chez les enfants de mères sévèrement carencées, on observe de graves anomalies du développement, tels qu'un nanisme dysharmonieux, des troubles neurologiques et un retard mental irréversible, « le crétinisme goîtreux », qui ont disparu des pays industrialisés depuis l'enrichissement en iode du sel à usage domestique. Cette mesure a été adoptée en 1952 par les pouvoirs publics français. Pourtant, les résultats de l'étude SU.VI.MAX révèlent que les adultes français présentent un risque de « légère déficience » iodée, qui a été appréciée par une iodurie située en dessous de l'intervalle unanimement recommandé : 100 à 200 mcg/l (168). Pour éviter toute carence, un apport quotidien de 150 mcg d'iode est conseillé par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) chez l'adulte et 200 mcg chez la femme enceinte ou allaitante.

D'autres thyroïdites sont en cause, comme les thyroïdites infectieuses (bactériennes ou parasitaires) et la thyroïdite fibreuse de Riedel.

Le parenchyme thyroïdien peut aussi être infiltrée par un lymphome, une sarcoïdose, une tuberculose, ou encore une hémochromatose qui provoquent ensuite un état hypothyroïdien.

Il existe des causes d'hypothyroïdies congénitales. D'abord, les ectopies thyroïdiennes souvent situées à la base de la langue, plus rarement une agénésie thyroïdienne. Des mutations génétiques exceptionnelles qui peuvent entraîner des troubles de l'hormonosynthèse par déficience des protéines du thyrocyte (NIS, thyroglobuline, peroxydases), ou encore provoquer une résistance à la TSH par mutation de ses récepteurs. D'autres mutations touchent le récepteur de la T3, entraînant une résistance à l'action périphérique des hormones thyroïdiennes (169). Ces dernières mutations sont majoritairement transmises selon un mode autosomique dominant (170).

L'hypothyroïdie néonatale est dépistée systématiquement à la naissance. En France, elle représente 1/3500 à 1/4000 naissances.

G. Démarche diagnostique de l'hypothyroïdie

1- Dépistage ciblé des sujets à risque

Des consensus formulés par le Royal College of Physicians of London et la Preventive Services Task Force of US ne recommandent pas le dépistage systématique des dysthyroïdies (171) (172).

En 2005, un consensus formulé par les sociétés savantes américaines recommande un dépistage plus fréquent chez les sujets à haut risque d'hypothyroïdie ou chez les sujets qui en présentent les symptômes (173). D'autres soulignent que les femmes, doivent bénéficier d'une vigilance accrue, surtout lorsqu'elles sont ménopausées ou âgées de plus de 60 ans (174) (175). Les patients porteurs de maladies auto-immunes sont plus exposés, avec 10 % des diabétiques de type 1 qui développeront une thyroïdite chronique au cours de leur vie (176).

L'intérêt d'une reconnaissance précoce des formes frustes reste discuté, et les bénéfices de leur traitement ne sont pas formellement identifiés (177). Chez l'adulte asymptomatique, aucun argument ne permet de recommander un dosage systématique de la TSH (178), bien que l'American Thyroid Association préconise l'évaluation systématique de la fonction thyroïdienne chez tous les adultes par un dosage quinquennal de la TSH (177). Beaucoup ne retiendront que la nécessité d'effectuer un dépistage ciblé (179), comme la Haute Autorité de Santé en 2007 qui préconise un dépistage chez tout patient présentant des symptômes qui évoqueraient une hypothyroïdie, ou en situation à risque de développer une thyroïdite. Cette position a été reprise en 2012 lors d'un consensus américain (61).

Sont donc considérés à risque, les sujets âgés de plus de 60 ans, de sexe féminin, ayant des antécédents thyroïdiens ou de chirurgie thyroïdienne, des maladies auto-immunes personnelles (180) (181) ou familiales (182), d'irradiation thyroïdienne ou cervicale (183), souffrant de troubles psychiatriques (184) ou prenant un traitement à risque, comme l'amiodarone (185), le lithium (186) (187), les interférons ou d'autres cytokines.

Ce dépistage est aussi recommandé devant certaines atteintes biologiques, comme une hypercholestérolémie ou une anémie pernicieuse (188) (127).

En ce qui concerne la thyroïdite du post-partum, un dépistage ciblé est conseillé en cas d'antécédent thyroïdien personnel ou dans un contexte auto-immun (189).

2- Mesure du taux sérique et normes de la TSH

Le taux sérique de TSH reflète sensiblement l'imprégnation des tissus en hormones thyroïdiennes. En première intention, ce dosage est nécessaire et suffisant pour évoquer ou rejeter le diagnostic d'hypothyroïdie en ambulatoire. En revanche, ce dosage n'est pas adapté chez les patients hospitalisés et souffrant d'affections aiguës et graves (190), dans cette situation il ne sera demandé qu'en cas de suspicion de dysfonctionnement thyroïdien (191) et sera systématiquement associé au dosage de la T4L (192).

L'heure du prélèvement a peu d'influence sur la signification diagnostique. Les résultats biologiques de la TSH sont fiables et très précis, de l'ordre de 0,02 mUI/l grâce aux techniques actuelles de dosage dites de « troisième génération ». Cependant, les normes de cet intervalle de référence sont controversées par l'hétérogénéité des valeurs retrouvées dans plusieurs séries (193).

Classiquement, l'intervalle de référence est compris entre 0,4 et 4,5 mUI/l pour les populations ayant un apport iodé suffisant. Cet intervalle correspond aux résultats du programme NHANES III où les limites de la TSH chez les euthyroïdiens étaient situées entre 0,45 et 4,12 mUI/l. La National Academy of Clinical Biochemistry a même suggéré d'abaisser la limite supérieure à 2,5 mUI/l (194).

3- Contrôle de la TSH et dosage de la T4L à quatre semaines

Un taux normal de TSH écarte le diagnostic d'hypothyroïdie primaire et dispense d'investigation supplémentaire.

En cas d'anomalie, il est recommandé de contrôler de nouveau la TSH quatre semaines plus tard, surtout si sa valeur est proche de l'intervalle de référence du laboratoire (195). On y associe le dosage de la T4L afin de préciser le degré de l'insuffisance thyroïdienne. En dehors de la grossesse, la mesure de la T4L a remplacé celle de la T4 totale (196).

Par contre, un seul dosage de TSH suffit à affirmer l'hypothyroïdie lorsque son taux est très élevé et dépasse les 20 mUI/l.

4- Dosage des anticorps antithyroïdiens : orientation étiologique et déterminant pronostic

Les anticorps antiTPO sont les marqueurs d'une thyropathie auto-immune. On les retrouve à taux élevés dans la thyroïdite d'Hashimoto, et à moindre concentration dans la thyroïdite atrophique. Leur détermination permet d'apprécier le pronostic, surtout lors de formes frustes, puisqu'ils reflètent le risque de conversion vers une forme patente (44) (54).

Les anticorps anti-thyroglobuline (antiTG) sont souvent associés aux antiTPO chez les sujets atteints d'une thyropathie auto-immune. Leur rôle pathogène n'est pas démontré et ils sont moins fréquemment retrouvés que les antiTPO (44). Dans une étude prospective réalisée sur 10 années, les antiTG n'ont pas fait preuve de valeur prédictive concernant le risque d'évolution vers une hypothyroïdie avérée (54). Leur détermination n'apparaît pas pertinente lors du diagnostic d'hypothyroïdie fruste (197). Si bien que leur présence n'est habituellement recherchée que si les antiTPO ne sont pas retrouvés.

5- Examens complémentaires secondaires (étiologiques)

Il est admis, que seules la détermination des antiTPO et la réalisation de l'échographie thyroïdienne sont indiquées pour préciser l'étiologie d'une hypothyroïdie. Cette dernière met en évidence une petite thyroïde atrophique dans le myxœdème idiopathique ou une grosse thyroïde homogène et très hypoéchogène dans la thyroïdite de Hashimoto. Elle est aussi recommandée lorsqu'une anomalie est trouvée à la palpation.

Le dosage de l'iodurie des 24 heures n'est plus recommandé, mais il peut permettre la recherche d'une surcharge ou d'une carence iodée. Concernant la scintigraphie thyroïdienne, elle est surtout utile pour identifier une thyroïde ectopique (dans certaines hypothyroïdies congénitales). Elle montre classiquement un aspect en damier dans la thyroïdite de Hashimoto, car l'infiltration lymphocytaire de la glande est irrégulière. Elle révèle une hyperfixation dans les hypothyroïdies induites par l'iode ou lors de troubles congénitaux de l'hormonosynthèse qui bloquent l'organification de l'iode, mais pas sa captation. Le dosage de la T3L n'est pas non plus utile, puisqu'un tiers des patients hypothyroïdiens ont un taux de T3L normal (198). Tandis que pour les autres, la T3L est abaissée à cause de la diminution de l'activité de la désiodase qui ralentit la conversion de T4 en T3. Le test de stimulation de l'hypophyse par la TRH n'a plus d'intérêt diagnostique pour les dysthyroïdies périphériques depuis l'apparition du dosage de la TSH ultrasensible. Parfois, les anticorps antithyroïdiens (antiT3/T4) peuvent être recherchés devant des résultats dissociés.

H. Traitement substitutif

1- Présentation et modalités du traitement

Le traitement repose sur une monothérapie par lévothyroxine sodique orale, analogue de synthèse de la L-Thyroxine ou T4. C'est une hormonothérapie   visée substitutive et non étiologique. Son objectif est de combler la carence hormonale afin d'en atténuer les retentissements. Elle est commercialisée sous forme de comprimés sécables dosés à 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 mcg/cp. Le Levothyrox® du laboratoire Merck Serono SAS en est le princeps. Il existe également une forme galénique en gouttes orales, peu utilisée chez l'adulte, où 1 goutte correspond à 5 mcg de lévothyroxine, et une forme injectable IV avec des ampoules en contenant 200 mcg. La demi-vie de la lévothyroxine est de l'ordre de 6 à 7 jours et une seule prise quotidienne est suffisante. Sa biodisponibilité par voie orale est de 70 % (199).

Les autres molécules sont peu utilisées. La liothyronine, analogue de la triiodotyronine ou T3 nécessite plusieurs prises quotidiennes, car sa durée de vie de quelques heures expose à des pics plasmatiques brutaux et indésirables. Elle est commercialisée sous le nom de Cynomel® par le laboratoire Sanofi-Aventis France, et les comprimés contiennent 25 mcg de liothyronine. Elle n'a pas d'intérêt dans le traitement des hypothyroïdies primaires, puisque la T3 endogène provient de la conversion périphérique de la T4. En pratique, elle est utilisée lorsqu'une correction rapide de l'hypothyroïdie est indispensable, ou comme traitement transitoire avant administration d'iode 131 chez des patients substitués. Il existe aussi une préparation qui associe T3 et T4, l'Euthyral® commercialisé par le laboratoire Merck Serono SAS sous forme de comprimés contenant 20 mcg de T3 et 100 mcg de T4, dont le but est de mimer la sécrétion thyroïdienne spontanée. Elle est utilisée dans le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

La posologie de lévothyroxine est fonction de la profondeur de l'hypothyroïdie, du but thérapeutique recherché, de l'âge (200), du sexe (201) et du poids. Ce dernier est le plus utilisé pour le calcul des doses, en particulier la masse maigre qui est le meilleur prédicteur des besoins quotidiens (202). La dose moyenne administrée est de 1,6 mcg de lévothyroxine par kilogramme de poids par jour (203) (204), mais en raison de la diminution de la masse maigre, les sujets âgés recevront 20 à 25 % de moins pour une efficacité identique (205) (202). En une seule prise le matin et à jeun. Son introduction se fait progressivement par paliers, jusqu'à atteindre la dose efficace.

2- La décision du traitement thyroïdique

La présence d'une hypothyroïdémie doit faire introduire le traitement thyroïdique.

Dans le cas des formes frustes, on peut distinguer trois situations chez l'adulte (206). La première, est dite « à risque élevé de conversion » en hypothyroïdie patente, lorsque la TSH est supérieure à 10 mUI/l. Dans cette situation, le traitement substitutif est recommandé (171). La seconde, est dite « à faible risque de conversion », lorsque la TSH est inférieure à 10 mUI/l et que les antiTPO sont absents. Dans cette situation, un traitement substitutif n'a pas semblé justifié (179) et la TSH doit être contrôlée à 6 mois, puis tous les ans. Un traitement sera recommandé en présence d'anticorps antithyroïdiens, d'une dyslipidémie, ou de symptômes imputables à l'hypothyroïdie (173). C'est la troisième situation, encore appelée « situation intermédiaire ».

Concernant les hypothyroïdies induites par l'iode et le lithium, un traitement substitutif prudent est préconisé si le médicament responsable ne peut être arrêté (155).

La prise en charge thérapeutique des thyroïdites auto-immunes du post-partum est identique à celle des hypothyroïdies auto-immunes, mais elle reste transitoire (207).

Dans le cas exceptionnel du coma myxoédémateux, l'hospitalisation en unité de soins intensifs est requise avec une réanimation symptomatique, une substitution par lévothyroxine par voie intraveineuse et une corticothérapie par hémisuccinate d'hydrocortisone est instituée dans l'hypothèse d'une insuffisance surrénalienne associée.

3- Initiation du traitement

En situation standard, chez un sujet jeune et indemne de toute cardiopathie, la dose quotidienne est initiée entre 0,5 et 1 mcg/kg de poids, puis augmentée par paliers de 25 mcg tous les mois jusqu'à substitution efficace (208).

Chez le sujet âgé de plus de 60 ans la dose initiale est de 50 mcg/j (61). Une grande prudence est indiquée chez le sujet cardiopathe ou susceptible de l'être, car le traitement risque de démasquer une arythmie ou une coronaropathie, surtout si l'hypothyroïdie est profonde et ancienne. Chez ces patients, la dose initiale est de 12,5 à 25 mcg/j, puis augmentée par paliers de 12,5 à 25 mcg toutes les 4 à 6 semaines selon la tolérance clinique (209). Les effets cardiovasculaires peuvent être contrebalancés par une association de bêtabloquants non cardiosélectifs, à faible posologie et en l'absence de contre-indications, ou par le renforcement du traitement anti-angineux (vasodilatateurs, dilatations et pontages coronariens) (210).

Contrairement aux formes avérées, l'hypothyroïdie fruste ne nécessite pas systématiquement d'être traitée. La décision doit être adaptée au patient. Les besoins en T4 sont généralement inférieurs et se situent entre 25 et 75 mcg/j (211). Un essai contrôlé randomisé a permis d'attribuer des doses journalières optimales de lévothyroxine en fonction de la valeur initiale de la TSH, comme suit : 25 mcg pour une TSH comprise entre 4,0 et 8,0 mUI/l, 50 mcg pour une TSH entre 8 et 12 mUI/l, et 75 mcg pour une TSH supérieure à 12 mUI/l. Après deux mois seulement, peu d'ajustements ont été nécessaires pour obtenir l'euthyroïdie (212).

4- Les bénéfices du traitement substitutif dans l'hypothyroïdie fruste

Un consensus est établi en ce qui concerne le traitement des patients qui ont un taux de TSH supérieure à 10 mUI / L (126). Il n'y a pas de démonstration formelle de son intérêt lorsque la TSH est comprise entre 4,5 et 10 mUI/l (213) (214). Certaines études montrent une amélioration des symptômes physiques (211), des symptômes dépressifs (98), des performances cognitives (104) (215), du profil lipidique (113) (211) et de la fonction cardiaque (216) (217) chez les malades substitués.

Un nombre important d'études a été réalisé sur des patients qui présentaient des taux de TSH inférieurs à 10 mUI/l, elles indiquaient un bénéfice sur la réduction des risques d'athérosclérose, en lien avec les dyslipidémies (218) (48), l'altération de la fonction endothéliale (219) (220), et l'épaisseur intima-média (221) (222), qui sont réversibles sous traitement.

Une revue de la littérature réalisée en 2000 par Danese et al, portant sur 247 patients inclus dans 13 études d'intervention, montrait qu'un traitement substitutif chez les patients atteints d'hypothyroïdies frustes, diminuait la cholestérolémie et le LDL respectivement de 0,20 et de 0,26 mmol/l en moyenne. Cette baisse était proportionnelle au niveau initial de la cholestérolémie. Par contre, ni le HDL cholestérol, ni les triglycérides étaient modifiés (89). La Lipoprotéine A est aussi diminuée par le traitement (223).

Le bénéfice cardio-vasculaire d'un traitement substitutif est alors probable lorsque la TSH dépasse les 10 mUI/l. Il permettrait de ralentir l'évolution de l'athérosclérose et à terme de réduire la survenue d'évènements cardiovasculaires plus graves. Mais pour la plupart, ces résultats ne sont pas concordants (65) (224) (225), car les effets ont été démontrés par des études d'intervention randomisées de faible puissance qui portaient sur des petits groupes non homogènes.

A quelques exceptions près, il n'y a pas de démonstration d'un effet délétère de ce traitement. Il induirait tout de même une thyrotoxicose modérée et transitoire, chez 20 % des patients nouvellement traités (42). Les effets décrits sont principalement des répercussions cardiovasculaires (226) (227), des atteintes squelettiques (228) (229) et des troubles anxieux (230).

5- Surveillance

En début de traitement, la surveillance est surtout clinique et repose sur le poids, le transit intestinal, la thymie, le sommeil, le pouls et la tolérance coronarienne. Souvent asymptomatique en raison de l'hypométabolisme et de la diminution des besoins en O₂, les manifestations angineuses peuvent se démasquer à l'institution du traitement substitutif. Chez les sujets à risque cardiaque, un ECG est préconisé avant chaque augmentation de posologie. Pour le coronarien grave, un ECG hebdomadaire sera demandé jusqu'à l'obtention de la dose efficace. Par contre, chez le coronarien non contrôlé, l'instauration du traitement nécessite une hospitalisation pour surveillance constante et un ECG quotidien. Dans tous les cas, le patient doit être prévenu qu'en cas de douleurs thoraciques, il devra consulter immédiatement.

Dans les hypothyroïdies primaires, la surveillance de l'hormonémie repose principalement sur le dosage de la TSH, qui est à répéter toutes les 4 à 8 semaines (204) tant que la posologie définitive n'est pas établie. Des dosages plus fréquents sont inutiles, et risquent d'entraîner des thyrotoxicoses, à cause d'augmentations trop rapides des doses de lévothyroxine. En effet, une TSH stable qui reflète la concentration sérique de lévothyroxine n'est pas obtenue avant un mois de traitement (231). Certaines manifestations cliniques, comme les troubles cutanéotrophiques, peuvent prendre jusqu'à 3 à 6 mois pour disparaître (232).

La valeur cible de la TSH ne doit pas dépasser 2,5 mUI/l chez un patient traité (233). Une fois la dose d'entretien établie, la TSH peut être contrôlée à 6 mois puis tous les ans. Le dosage de la T4L peut être demandé pour l'équilibre des patients à risque, ou en cas de doute sur l'observance, ou devant une instabilité inexpliquée, ou encore si la situation est jugée complexe (iatrogénie notamment). Par contre, la détermination de la T3L n'a pas lieu d'exister dans la surveillance des hypothyroïdies primaires. Le patient doit bénéficier d'un suivi spécialisé (endocrinologie), lorsque son équilibre thyroïdien est difficile à obtenir, quand un goître est associé, s'il est cardiopathe, ou si d'autres maladies endocriniennes sont associées (61).

6- Education

La lévothyroxine doit être prise « à vie », sauf dans certaines formes transitoires d'insuffisance thyroïdienne, comme dans la thyroïdite du post-partum. Son oubli n'a pas de conséquence majeure sur l'organisme, ni sur l'équilibre thyroïdien. On pourra la reprendre à la même dose, après une interruption maximale de 6 semaines (61).

Son absorption est diminuée par les repas (234), sa prise doit donc être faite à jeun avec un verre d'eau. Au minimum 30 minutes avant le petit déjeuner, ou au coucher 4 heures après le dernier repas (235) (236).

Il est déconseillé de la prendre avec du café, du jus de fruit (pamplemousse), ou des dérivés de soja. La prise de tout autre traitement doit se faire à distance (au moins 30 minutes). Pour les traitements à base d'aluminium, de fer, de magnésium, ou de calcium, un délai d'environ 4 heures doit être respecté à cause des interférences d'absorption.

L'introduction ou l'arrêt d'une molécule nécessite souvent un ajustement des doses de lévothyroxine, surtout lorsque ces traitements influent sur l'absorption, la liaison plasmatique ou le métabolisme (anticonvulsivants, rifampicine, griséofulvine, chloroquine) et imposent de réaliser un contrôle de la TSH toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à stabilité thyroïdienne.

L'utilisation de protecteurs gastriques, tels que les antagonistes des récepteurs H2 ou les inhibiteurs de la pompe à proton, modifiant le pH gastrique, diminue l'absorption et l'efficacité de la lévothyroxine chez les patients traités (237) (238).

Le dosage de la TSH doit être fait de préférence le matin à jeun (239). Tandis que celui de la T4L doit se faire impérativement avant la prise de lévothyroxine, car son taux est augmenté de l'ordre de 20 % après ingestion, pendant près de douze heures (240).

I. Cas particulier de l'insuffisance thyroïdienne au cours de la grossesse

1- Physiologie thyroïdienne pendant la grossesse

La fonction thyroïdienne subit d'importants changements pendant la grossesse. L'élévation physiologique des œstrogènes durant cette période provoque une augmentation de synthèse de la TBG qui transporte la T4. Ce qui a pour effet de diminuer la concentration de T4L et d'accroître la sécrétion de TSH, si bien que la production des hormones thyroïdiennes est davantage stimulée.

En parallèle, la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), dont la concentration est maximale à la fin du premier trimestre de grossesse, a une action thyroostimulante en raison de son homologie de structure avec la TSH. En effet, chaque augmentation de 10 000 UI d'hCG provoque une diminution de TSH de 0,1 mUI/l et une augmentation de T4L de 0,6 $\mu\text{mol/l}$ (241) (242). On assiste alors à une production accrue d'hormones thyroïdiennes, couplée à une baisse de la TSH. Une thyrotoxicose transitoire peut apparaître si les concentrations d'hCG sont très élevées, provoquant des vomissements incoercibles en début de grossesse.

A partir du second trimestre, l'augmentation du taux de filtration glomérulaire et des besoins en hormones thyroïdiennes par le placenta induisent une hypothyroxinémie relative. Seule la T4L maternelle traverse la barrière foeto-placentaire, puis est consommée par le fœtus après conversion en T3 au moyen de la désiodase placentaire de type 3. La TSH remonte alors dans les limites de l'intervalle de référence, stimulant la synthèse des hormones thyroïdiennes. Dans un même temps, la thyroïde fœtale prend progressivement et partiellement le relais. Elle est stimulée par la TSH fœtale à partir de 20 semaines de gestation. En fin de grossesse, le fœtus produit la moitié de la T4 dont il a besoin.

2- Epidémiologie

L'hypothyroïdie touche 2 à 3 % des femmes au cours de leur grossesse. La définition de l'hypothyroïdie fruste (TSH élevée et T4L normale) est plus difficile à établir au cours de la grossesse en raison de la variabilité physiologique des concentrations de TSH. Il faut noter que la prévalence varie à l'inverse de l'apport iodé d'une population. Ainsi, la fréquence de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse est plus faible au Japon, où l'apport iodé est plus élevé, qu'en Occident.

L'hypothyroïdie fruste touche entre 2,2 et 2,5 % des femmes au cours de la grossesse ou en âge de procréer dans la population nord-américaine, contre 0,3 % d'entre-elles pour les formes avérées (243) (244) (245). En France, l'estimation de cette prévalence est comparable selon les données épidémiologiques et l'apport iodé de notre population (246).

3- Etiologies

La thyropathie auto-immune en est la cause la plus fréquente, avec une prévalence 3 à 5 fois plus élevée en cas de maladie auto-immune associée. Plus de la moitié des femmes qui présentent une hypothyroïdie au cours de la grossesse ont des anticorps antithyroïdiens positifs. En début de grossesse, leur présence est corrélée au risque de développer une hypothyroïdie (247). L'augmentation du taux des antiTPO s'accompagne d'une élévation de la TSH bien que cette observation ne fasse pas l'unanimité (247) (248).

La seconde cause est la carence iodée, il est admis qu'elle prédispose à une élévation de la TSH et surtout à l'hypothyroïdisme maternel (249). Les besoins en iode sont accrus pendant la grossesse, en raison d'une élévation de la clairance rénale et d'un transfert de l'iodure de la circulation maternelle à l'unité foeto-placentaire. En France, des études épidémiologiques montrent la persistance d'une carence iodée modérée chez les femmes enceintes (250).

Plus rarement, elle est secondaire à une thyroïdectomie insuffisamment substituée ou à une cause médicamenteuse, comme les ATS qui peuvent provoquer une hypothyroïdie fœtale à forte dose.

4- Conséquences

Les conséquences sont plus fréquentes et intenses d'autant que l'hypothyroïdie est profonde.

a) Obstétricales et fœtales

Les effets néfastes d'une hypothyroïdie sur la grossesse et sur le fœtus sont bien démontrés (251) (252). Cette carence hormonale est susceptible d'entraver la survie du fœtus, avec une mortalité fœtale 4 fois plus importante lorsque la TSH maternelle dépasse 6 mUI/l (253). Elle induit un plus grand nombre de fausses couches spontanées, de prééclampsies, d'accouchements prématurés, d'hématomes rétroplacentaires et d'hémorragies de la délivrance (254).

La présence des antiTPO serait un facteur favorisant les fausses couches et les accouchements précoces (255) (256). Des travaux montrent tout l'intérêt de la substitution thyroïdienne, puisqu'elle permettrait de réduire ces événements (257) (258) et d'atteindre le terme, sans provoquer de surmorbidity ni d'augmentation de la fréquence des avortements (259).

Concernant les formes frustes, ces retentissements semblent plus difficiles à évaluer. L'étude de Casey et coll. (245) montre des incidences plus élevées concernant le décollement placentaire et la prématurité par rapport aux femmes euthyroïdiennes. Mais il n'a pas été noté de différence d'incidence pour l'HTA gravidique, ni pour la prééclampsie. Un plus grand nombre d'évènements néonataux est aussi relevé, comme l'admission des nouveau-nés en soins intensifs pour détresse respiratoire néonatale. Certains biais, tels que l'âge de la mère et la consommation de tabac n'ont pas été exclus et sont susceptibles de modifier les résultats de cette étude.

b) Chez l'enfant

Au cours du premier trimestre de grossesse, la morphogénèse cérébrale dépend des hormones thyroïdiennes maternelles (260) (261).

Plusieurs études révèlent que les enfants nés de mères en hypothyroïdie, non ou insuffisamment substituées, présentent une altération des fonctions cognitives et du développement psychomoteur (262). Leurs performances intellectuelles sont inférieures à la celles de la population générale (263) (264). L'étude de Haddow et coll. montre une réduction moyenne de 7 points du QI des 62 enfants, âgés de 7 à 9 ans, et nés de mères qui présentaient une hypothyroxinémie pendant leur grossesse (265). Il semblerait que ces anomalies soient davantage corrélées au degré d'hypothyroxinémie maternelle, plutôt qu'à la valeur de la TSH (260) (266). Le risque d'altération du développement psychomoteur chez l'enfant est multiplié par 5,8 lorsque l'hypothyroxinémie est présente au premier trimestre de grossesse (267) (268). La présence des antiTPO serait un facteur de risque supplémentaire de la réduction des scores cognitifs chez ces enfants (248).

Plusieurs études montrent que l'apparition de ces troubles peut être prévenue par un traitement thyroïdique pendant la grossesse (269), même en présence d'anticorps antithyroïdiens maternels (248).

5- Dépistage ciblé des grossesses à risques d'hypothyroïdies

Le dépistage des dysthyroïdies chez la femme enceinte fait l'objet de discussions. Certains estiment qu'un tel dépistage doit être réalisé systématiquement (173), position argumentée par la prévalence, et par les répercussions qu'elles entraîneraient chez l'enfant. Alors que la majorité des sociétés savantes ne le recommandent pas (61), considérant que les preuves du bénéfice apporté ne sont pas suffisantes, aussi bien pour les formes frustes d'hypothyroïdies (270) que pour l'ensemble des dysthyroidies (271). Un interrogatoire méticuleux doit donc être mené, et un dépistage ciblé sera réalisé par le dosage de la TSH dans les cas suivants : signes

d'hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdie et contexte de pathologie auto-immune (272).

Les valeurs de la TSH sont aussi discutées (273). En effet, une étude menée par Casey et coll. trouve que sa moyenne varie de 2,74 à 5,09 mUI/l en fonction du stade d'avancement de la grossesse (274). En l'absence de normes précises, la HAS proposait en 2007 un seuil pratique de 4 mUI/l pour définir l'hypothyroïdie quels que soient le terme et l'état d'auto-immunité. Cependant, si la valeur mesurée est supérieure à 3 mUI/l, elle recommandait de confirmer le diagnostic par un second dosage de la TSH. Auquel on associe le dosage de la T4 totale et une détermination des antiTPO afin de définir l'étiologie et de préciser le traitement. La T4 totale est préférée à la T4L pendant la grossesse, car elle subit moins les variations liées aux modifications de concentration des protéines sériques.

6- Traitement

Il est admis que la thérapie substitutive permet de normaliser le cycle menstruel et de restaurer une fertilité normale chez les femmes hypothyroïdiennes (275) (276). Il est aussi recommandé de les traiter efficacement lorsqu'une grossesse est planifiée ou découverte. Ces femmes doivent bénéficier d'un suivi spécialisé (endocrinologie) pendant leur grossesse (61).

En cas d'hypothyroïdie antérieure à la grossesse, le traitement substitutif doit être poursuivi. Les besoins en thyroxine s'élevant progressivement, une augmentation systématique des doses de 30 à 50 % dès le premier trimestre de grossesse est nécessaire (277) (278).

Dans le contexte d'une hypothyroïdie découverte au cours de la grossesse, bien que l'intérêt d'un traitement thyroïdien ne soit pas formellement établi, il doit être proposé précocement et systématiquement dès lors que le contrôle de la TSH est supérieur à 4 mUI/l (173). Pour une TSH comprise entre 3 et 4 mUI/l, le traitement n'est débuté que si les antiTPO sont positifs. Dans le cas contraire, une surveillance mensuelle est préconisée.

L'objectif du traitement est de maintenir une TSH stable et en-dessous des maxima suivants, selon l'avancement de la grossesse : 2,5 mUI/l au 1er trimestre, 3,0 mUI/l au 2nd, et 3,5 mUI/l au 3ème (61). La surveillance biologique de ces patientes doit être effectuée toutes les 4 semaines pendant la première moitié de la grossesse, puis à 26 et 32 semaines de gestation au moins (279) (61).

Une supplémentation iodée devrait être proposée chez toute femme enceinte et allaitante. L'apport total journalier recommandé est compris entre 200 et 300 mg/j (167) (280) car il a été démontré qu'elle corrigeait les anomalies fonctionnelles et morphologiques chez la mère et le fœtus, et préviendrait de l'apparition des troubles neuropsychiques chez les enfants.

II. Travail de recherche

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude comparative interventionnelle contrôlée et randomisée.

L'objectif principal était de mesurer l'efficacité d'une visite confraternelle d'information sur la réalisation d'un cas d'école par des médecins généralistes des Alpes-Maritimes, en ce qui concerne la prise en charge des hypothyroïdies primaires.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- d'évaluer les connaissances et le savoir-faire des médecins généralistes dans ce domaine et d'en vérifier l'adéquation avec les recommandations actuelles ;
- d'évaluer l'impact d'une intervention « virtuelle » par l'envoi d'une simple fiche de synthèse par courriel ;
- de comparer l'efficacité des deux méthodes : visite confraternelle et intervention virtuelle ;
- de montrer d'éventuelles différences de prise en charge selon que le médecin est maître de stage ou ne l'est pas.

B. Matériel et méthode

1- Mise en place

Un questionnaire, mis en ligne sur le site « www.mon-enquete-enligne.fr », a été soumis aux 191 médecins volontaires ayant accepté de participer à notre étude. L'invitation avait été faite par courrier postal auprès des 1923 médecins généralistes du département des Alpes-Maritimes, inscrits au Conseil de l'Ordre des Médecins au premier trimestre 2012 (Annexe 1 : Courrier d'invitation à l'étude). Un pli pré-timbré leur permettait de me retourner leur adresse e-mail en cas d'acceptation de leur part. Ont été exclus les médecins spécialistes, les généralistes non prescripteurs ou n'exerçant pas d'activité de premier recours, et les médecins remplaçants.

Dans cette liste, un premier tirage au sort a été réalisé afin d'obtenir un groupe de 50 médecins qui recevrait une visite confraternelle d'information (groupe G_v) et une fiche d'information. Le rendez-vous était choisi par les médecins eux-mêmes sur un agenda en ligne (www.supersaas.fr).

Le même questionnaire a été envoyé une seconde fois à l'ensemble des médecins, visités ou pas à 6-8 semaines d'intervalle du premier. Seuls ceux ayant répondu de nouveau au questionnaire ont été inclus dans cette étude, afin de comparer statistiquement leurs réponses.

A posteriori, 50 des médecins non visités ont été tirés au sort pour constituer le groupe contrôle (groupe G_c). Ces derniers n'ont reçu que la fiche d'information par courriel.

2- Elaboration du questionnaire

a) Construction du questionnaire

Il a été réalisé sous forme d'un questionnaire à choix multiples. Il explore les phases importantes de la prise en charge des hypothyroïdies autour d'un cas d'école. Ce questionnaire rassemble 39 réponses à cocher pour une saisie facile et interprétable des données, et une question ouverte nécessitant la rédaction d'une réponse courte (Annexe 2 : Le questionnaire).

Le cas d'école était le suivant :

Il s'agit d'une femme âgée de 33 ans, vendeuse dans une grande surface, sans autre antécédent qu'une grossesse sans problème il y a 5 ans. Lors d'une visite de Médecine du Travail il lui a été conseillé de consulter son médecin généraliste en raison de la découverte d'un nodule thyroïdien à la palpation. Vous l'aviez alors reçue et fait pratiquer une échographie de la thyroïde et un dosage de TSH.

Elle revient vous voir avec ses résultats :

Echographie : thyroïde de volume normal (15 ml), le parenchyme est très discrètement hétérogène, sans nodule individualisable.

TSH : 5,28 mUI/L (N : 0,35 – 4,1).

Parmi les attitudes suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) que vous allez avoir très certainement ?

- 1- Détermination du taux de T3-libre lors du prochain contrôle thyroïdien.*
- 2- Simple contrôle clinique dans environ 3 mois.*
- 3- Recherche d'anticorps anti-thyropéroxydase lors du prochain contrôle thyroïdien.*
- 4- Prescription de 25 µg de lévothyroxine, augmentée à 50 dans 1 mois et 75 dans 2 mois.*
- 5- Détermination du taux de T4-libre dans 1 mois.*
- 6- Détermination du taux de TSH dans environ 1 mois.*
- 7- Détermination du taux de Thyroglobuline lors du prochain contrôle thyroïdien.*
- 8- Contrôle du taux de TSH dans 3 à 6 mois.*
- 9- Recherche d'anticorps anti-thyroglobuline lors du prochain contrôle thyroïdien.*

Plus tard, vous avez devant vous cette patiente asymptomatique avec les résultats d'analyse suivants :

- TSH : 6,1 mUI/L (N : 0,35 – 4,1)

- T4-libre : 13,4 pmol/l (N : 8,2 – 21)

Comment définissez-vous cette situation clinico-biologique ? (une réponse courte suffit)

Parmi les situations suivantes, quelles sont celles qui influeraient sur votre décision de traiter ou de ne pas traiter cette patiente ?

- 11- La patiente signale une asthénie, tout particulièrement le matin.*
- 12- Le taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est à 656 U/l (Normale inférieure à 40 U/l).*
- 13- L'IMC de la patiente est à 23,4 et elle se plaint d'une prise de 3 kg depuis quelques mois.*
- 14- Cette patiente fume (25 paquets-années) et son LDL cholestérol est à 1,85 g/l.*
- 15- Depuis la grossesse, la patiente a eu 2 fausses-couches spontanées.*
- 16- Une grossesse est envisagée.*
- 17- La patiente attribue à sa thyroïde ses réveils nocturnes et ses difficultés relationnelles au travail.*

Si à présent il s'agissait d'une patiente âgée de 69 ans avec un taux de TSH à 14,6 mUI/l, contrôlé à 15,7 mUI/l, et un taux de T4 libre à 8,2 pmol/l contrôlé à 7,9 pmol/l ; sevrée récemment d'un tabagisme ancien avec un antécédent d'AIT l'an passé et un taux de cholestérol LDL, sans traitement, à 1,85 g/l, quelles seraient parmi les attitudes suivantes celles que vous aurez très certainement ?

- 18- Mise en route d'un traitement par une statine.*
- 19- Mise en route d'un traitement par Lévothyroxine à la dose de départ de 50 µg par jour.*
- 20- Réaliser un ECG, puisque vous êtes équipé du matériel nécessaire.*
- 21- Remise à la patiente d'une lettre pour consulter un cardiologue avant le début de la substitution par lévothyroxine.*
- 22- Remise à la patiente d'une liste de conseils si des douleurs thoraciques survenaient en cours de traitement.*

Finalement, l'indication de traiter la jeune patiente se confirme. Parmi les prescriptions ou remarques suivantes, quelles sont celles qui vous paraissent appropriées ?

- 23- Prescription de 12,5 µg de lévothyroxine, augmentée de 12,5 tous les mois pour atteindre 75 µg.*
- 24- La posologie moyenne théorique de lévothyroxine est d'environ 1,6 µg/kg de poids.*

- 25- Le contrôle du taux de TSH doit être fait un mois et demi après le début du traitement.
- 26- La prise de sang pour la mesure du taux de TSH peut se faire n'importe quand dans la journée.
- 27- La prise d'inhibiteur de la pompe à proton peut diminuer l'absorption de la Lévothyroxine.
- 28- L'adjonction d'une petite dose de triiodotyronine (T3) permet le plus souvent d'obtenir un « meilleur équilibre thyroïdien ».
- 29- La mesure du taux de T4 libre peut être utile pour s'assurer d'une prise régulière de la Lévothyroxine.
- 30- En cas de mesure du taux de T4 libre, peu importe si la lévothyroxine a été prise ou non avant le prélèvement sanguin.
- 31- La mesure du taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est utile lors de la surveillance de l'évolution de cette maladie lorsqu'elle est traitée.

Parmi les explications suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) que vous allez donner à cette patiente ?

- 32- Sauf avis contraire ce traitement est définitif.
- 33- Le café modifie l'absorption de la lévothyroxine.
- 34- Une fatigue inhabituelle témoigne très certainement d'une posologie insuffisante de lévothyroxine.
- 35- La lévothyroxine fait volontiers prendre quelques kg.
- 36- Ce médicament est très rarement mal toléré et les allergies sont encore plus rares.
- 37- Les interactions médicamenteuses avec la lévothyroxine sont rares et sans conséquence.
- 38- Un contrôle sanguin pluri-annuel est absolument nécessaire du fait des difficultés habituelles à obtenir un bon équilibre thérapeutique.
- 39- Si une grossesse survenait, il conviendrait de faire un dosage sanguin au 3ème mois de grossesse.
- 40- L'allaitement maternel est contre-indiqué chez une mère prenant de la lévothyroxine.

b) Faisabilité du questionnaire

Ce questionnaire a été testé auprès de 3 médecins généralistes et de 2 internes de médecine générale afin d'en évaluer la faisabilité et la durée. Le temps de réalisation était d'un quart d'heure environ.

c) Mise au point d'un système de notation par items

Les questions ont été regroupées afin de réunir les grands thèmes concernant la prise en charge de l'hypothyroïdie. Les 40 questions explorent 8 items principaux.

Un barème de notation a été mis en place. Il distingue 3 possibilités de réponse pour chaque item :

- Réponse « Vraie » :
Toutes les réponses attendues sont bonnes pour l'item concerné.
- Réponse « Partiellement Vraie » :
Au moins une réponse attendue est fausse pour l'item concerné.
- Réponse « Fausse » :
Toutes les réponses attendues sont fausses pour l'item concerné.

Les réponses attendues sont jugées plus importantes que les autres dans l'item concerné, elles sont indiquées *en italique* ci-dessous.

Item 1 : « Confirmation du diagnostic d'hypothyroïdie ».

Il identifie les examens habituellement prescrits dans la pratique pour préciser le diagnostic d'hypothyroïdie. Il regroupe les questions suivantes :

- 1- Détermination du taux de T3-libre lors du prochain contrôle thyroïdien.
- 2- Simple contrôle clinique dans environ 3 mois.
- 3- Recherche d'anticorps anti-thyroperoxydase lors du prochain contrôle thyroïdien.
- 4- Prescription de 25 µg de lévothyroxine, augmentée à 50 dans 1 mois et 75 dans 2 mois.
- 5- *Détermination du taux de T4-libre dans 1 mois.*
- 6- *Détermination du taux de TSH dans environ 1 mois.*
- 7- Détermination du taux de Thyroglobuline lors du prochain contrôle thyroïdien.
- 8- Contrôle du taux de TSH dans 3 à 6 mois.
- 9- Recherche d'anticorps anti-thyroglobuline lors du prochain contrôle thyroïdien.

Item 2 : « Les facteurs décisionnels du traitement d'une hypothyroïdie fruste, hors période reproductive ».

Il impose de connaître les situations à risques qui nécessitent de traiter une forme fruste. Il regroupe les questions suivantes :

- 11- La patiente signale une asthénie, tout particulièrement le matin.
- 12- *Le taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est à 656 U/l (Normale inférieure à 40 U/l).*
- 13- L'IMC de la patiente est à 23,4 et elle se plaint d'une prise de 3 kg depuis quelques mois.
- 14- *Cette patiente fume (25 paquets-années) et son LDL cholestérol est à 1,85 g/l.*
- 17- La patiente attribue à sa thyroïde ses réveils nocturnes et ses difficultés relationnelles au travail.

Item 3 : « Les facteurs décisionnels du traitement d'une hypothyroïdie fruste, en période reproductive ».

Il nécessite de connaître les principales conséquences d'une insuffisance thyroïdienne pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer. Il regroupe les questions suivantes :

- 15- *Depuis la grossesse, la patiente a eu 2 fausses-couches spontanées.*
- 16- *Une grossesse est envisagée.*

Les items 4 et 5 évaluent les connaissances sur la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables lors de l'introduction du traitement chez les patients à risques.

Item 4 : « Précautions à prendre lors de l'introduction du traitement thyroïdique chez le sujet âgé et à risque cardiovasculaire ».

Il regroupe les questions suivantes :

- 20- *Réaliser un ECG, puisque vous êtes équipé du matériel nécessaire.*
- 21- *Remise à la patiente d'une lettre pour consulter un cardiologue avant le début de la substitution par l'évothyroxine.*
- 22- *Remise à la patiente d'une liste de conseils si des douleurs thoraciques survenaient en cours de traitement.*

Item 5 : « Décisions potentiellement dangereuses lors de l'introduction du traitement thyroïdique chez le sujet âgé et à risque cardiovasculaire ».

Il regroupe les questions suivantes :

18- Mise en route d'un traitement par une statine.

19- Mise en route d'un traitement par l'évothyroxine à la dose de départ de 50 µg par jour.

Les 3 derniers items répertorient les connaissances à propos du traitement thyroïdique et de son suivi.

Item 6 : « Modalités de prescription du traitement substitutif ».

Il regroupe les questions suivantes :

23- Prescription de 12,5 µg de l'évothyroxine, augmentée de 12,5 tous les mois pour atteindre 75 µg.

24- La posologie moyenne théorique de l'évothyroxine est d'environ 1,6 µg/kg de poids.

28- L'adjonction d'une petite dose de triiodotyronine (T3) permet le plus souvent d'obtenir un « meilleur équilibre thyroïdien ».

32- Sauf avis contraire ce traitement est définitif.

Item 7 : « Surveillance biologique au cours du traitement ».

Il regroupe les questions suivantes :

25- Le contrôle du taux de TSH doit être fait un mois et demi après le début du traitement.

26- La prise de sang pour la mesure du taux de TSH peut se faire n'importe quand dans la journée.

29- La mesure du taux de T4 libre peut être utile pour s'assurer d'une prise régulière de la l'évothyroxine.

30- En cas de mesure du taux de T4 libre, peu importe si la l'évothyroxine a été prise ou non avant le prélèvement sanguin.

31- La mesure du taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est utile lors de la surveillance de l'évolution de cette maladie lorsqu'elle est traitée.

38- Un contrôle sanguin pluri-annuel est absolument nécessaire du fait des difficultés habituelles à obtenir un bon équilibre thérapeutique.

39- Si une grossesse survenait, il conviendrait de faire un dosage sanguin au 3ème mois de grossesse.

Item 8 : « Interactions, contre-indications et effets secondaires avec la lévothyroxine ».

Il regroupe les questions suivantes :

- 27- La prise d'inhibiteur de la pompe à proton peut diminuer l'absorption de la lévothyroxine.*
- 33- Le café modifie l'absorption de la lévothyroxine.*
- 34- Une fatigue inhabituelle témoigne très certainement d'une posologie insuffisante de lévothyroxine.
- 35- La lévothyroxine fait volontiers prendre quelques kg.
- 36- Ce médicament est très rarement mal toléré et les allergies sont encore plus rares.*
- 37- Les interactions médicamenteuses avec la lévothyroxine sont rares et sans conséquence.
- 40- L'allaitement maternel est contre-indiqué chez une mère prenant de la lévothyroxine.

Deux items supplémentaires ont été ajoutés à cette liste afin d'identifier les médecins pratiquant la « sur » ou la « sous-médicalisation » lors de la prise en charge initiale. Le barème de notation est diff rent pour ces 2 items :

- Réponse « Oui » : une réponse ou plus cochée « oui » parmi les questions relatives à l'item.
- Réponse « Non » : aucune des réponses cochée « oui » parmi les questions relatives à l'item.

Item a : La « sous-médicalisation ».

Il regroupe les questions suivantes :

- 2- Simple contrôle clinique dans environ 3 mois.
- 8- Contrôle du taux de TSH dans 3 à 6 mois.

Item b : « Sur-médicalisation ».

Il regroupe les questions suivantes :

- 1- Détermination du taux de T3-libre lors du prochain contrôle thyroïdien.
- 3- Recherche d'anticorps anti-thyroperoxydase lors du prochain contrôle thyroïdien.
- 4- Prescription de 25  g de lévothyroxine, augmentée à 50 dans 1 mois et 75 dans 2 mois.
- 7- Détermination du taux de Thyroglobuline lors du prochain contrôle thyroïdien.
- 9- Recherche d'anticorps anti-thyroglobuline lors du prochain contrôle thyroïdien.

3- Organisation des interventions

a) L'entretien au cabinet

Il a concerné les 50 médecins du groupe Gv tirés au sort parmi les volontaires. Cette visite avait lieu uniquement après une prise de rendez-vous. Ce rendez-vous était librement fixé selon le choix des médecins qui se positionnaient librement sur un agenda en ligne.

Le déroulement de l'entretien s'articulait autour d'une fiche d'information (Annexes 3 et 4). Il s'agissait d'un document recto-verso au format A4 synthétisant les principales recommandations actuelles sur la prise en charge des hypothyroïdies primaires. En couleur et sous forme d'organigrammes, cette fiche était destinée à diffuser les connaissances nécessaires et à apporter une aide à la pratique autour des thèmes abordés.

Les informations étaient délivrées au cours de la visite, en insistant particulièrement sur les points importants.

Dans un premier temps, je faisais quelques rappels épidémiologiques concernant la prévalence des insuffisances thyroïdiennes qui touchent principalement la femme d'âge moyen, ainsi que les principales étiologies auto-immunes et médicamenteuses rencontrées en ville. J'évoquais ensuite l'importance d'une prise en charge précoce de ces affections, du fait de leurs fréquences et des nombreux effets néfastes sur l'organisme, notamment sur l'augmentation de la survenue d'évènements cardio-vasculaires. Le point essentiel de cette visite était porté sur le dépistage ciblé des sujets dits « à risques » de présenter une hypothyroïdie. J'en rappelai les principaux signes évocateurs, ainsi que les antécédents ou les traitements pouvant en faire craindre l'apparition. En terme d'examens complémentaires, l'examen clef mis en avant était le dosage de la TSH seule. L'accent était mis sur la futilité d'un bilan thyroïdien complet de première intention. Les stratégies diagnostiques et thérapeutiques étaient abordées à l'aide de la fiche de synthèse qui schématisait mes propos sous forme d'arbre décisionnel, en particulier pour les formes frustes d'hypothyroïdies.

Dans un second temps, je reprenais les grandes lignes de la thérapie substitutive par lévothyroxine. Je rappelais les précautions à prendre chez les sujets âgés et à risques cardio-vasculaires lors de son instauration. J'énumérais les informations à donner au patient concernant ce traitement, en particulier sur l'importance d'une prise quotidienne, d'un suivi régulier et des nombreuses interactions rencontrées (café, IPP, calcium). Concernant la surveillance biologique, j'expliquais l'inutilité de répéter trop précocement les dosages de TSH lors des ajustements thérapeutiques. Une fois l'équilibre établi, je rappelai la nécessité de ne la doser qu'une à deux fois par an. La question de la lévothyroxine générique n'était pas abordée du fait de très nombreuses polémiques.

Dans un troisième temps, j'abordais rapidement le thème de l'insuffisance thyroïdienne chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, en insistant sur les risques obstétricaux et fœtaux d'une telle carence. Je rappelais la nécessité de pratiquer un dosage ciblé et précoce de la TSH chez les femmes enceintes et à risque de présenter une hypothyroïdie. Dans ce cas et avant de débiter un traitement, je préconisais l'avis spécialisé d'un obstétricien et d'un endocrinologue.

Enfin, le médecin était invité à me poser des questions et à me faire part de ses remarques. La fiche de synthèse a été donnée à chaque médecin visité, lui permettant d'en faire usage.

La durée des rendez-vous était d'environ 15 minutes, et ils ont tous eu lieu dans le mois suivant la réponse au questionnaire.

b) L'information par courriel

Elle a concerné les médecins qui n'ont pas reçu ma visite. Un mail contenant en pièce jointe la même fiche d'information leur a été envoyé dans le but qu'ils en prennent connaissance. Libre à eux de s'en servir ou pas. Ce courriel a été envoyé dans le mois suivant la réponse au questionnaire.

4- Analyse statistique des données recueillies

Deux groupes de 50 médecins ont répondu au questionnaire avant et après l'intervention.

Le groupe Gv recevait ma visite et la fiche d'information, tandis que le groupe Gc ne recevait que la fiche d'information envoyée par courriel.

Pour mesurer l'impact de ces interventions, il a fallu tester statistiquement la différence des résultats obtenus avant et après l'intervention dans les deux groupes.

Nous avons utilisé le logiciel Excel 2011 pour MacOS X pour enregistrer l'ensemble des données collectées, puis un programme de calcul statistique pour l'analyse des données (Statistics Calculator V3 pour Windows 7).

Le seuil de significativité a été retenu à 5 % ($p = 0,05$).

a) Analyse descriptive

Nous avons mené une analyse descriptive à partir des fréquences des variables qualitatives pour caractériser la population des médecins constituant les 2 groupes, ainsi que leurs réponses au premier questionnaire.

b) Analyse comparative

Nous avons utilisé des tests non paramétriques pour comparer les fréquences observées au sein des groupes.

Pour l'analyse des variables dichotomiques (Oui/Non) entre les deux groupes indépendants Gc et Gv, un test du Chi², voire un test de Fisher a été utilisé lorsque la taille des échantillons le nécessitait. Tandis que pour les variables ordinales utilisées dans le barème des items, il s'agissait d'un test de Kruskal Wallis.

Pour mesurer l'impact de l'intervention au sein des 2 groupes, il a fallu tester statistiquement la différence des résultats obtenus avant et après. Nous avons utilisé un test du Chi-2 de Mac Nemar, compte tenu de la taille des échantillons et du caractère apparié des 2 groupes.

III. Résultats

A. Caractéristiques des médecins généralistes

1- Effectifs

a) CNOM

La liste du CNOM recense 1923 médecins généralistes exerçant dans les Alpes-Maritimes à qui a été envoyée une invitation de participation à cette étude.

b) Thèse

Sur les 508 répondants, seuls 206 acceptent. 15 d'entre-eux n'exercent pas ou plus de médecine de premier recours. Donc, 191 médecins volontaires sont retenus.

Dans ce pool, 50 participants ont été tirés au sort pour recevoir la visite confraternelle, il s'agit du groupe Gv. Parmi les 66 médecins non visités qui ont répondu une seconde fois au questionnaire, 50 médecins ont aussi été tirés au sort pour constituer le groupe contrôle (Groupe Gc).

2- Le sexe

a) CNOM

Sur un total de 1923 médecins généralistes recensés, presque deux tiers étaient de sexe masculin (62,4 % d'hommes et 37,6 % de femmes).

b) Thèse

Parmi les 191 volontaires, 61,2 % sont des hommes et 38,8 % des femmes (sex-ratio = 1,58). Ce ratio est sensiblement le même dans les deux groupes, avec 1,63 pour Gc et 1,5 pour Gv.

3- Médecins Enseignants Cliniciens Ambulatoires (ECA) ou maîtres de stage

a) CNOM

Les ECA étaient au nombre de 57 inscrits sur la liste du CNOM, soit 2,3 % des médecins exerçant dans les Alpes-Maritimes.

b) Thèse

Près de la moitié des ECA du département s'est portée volontaire. Il y a ainsi 27 ECA parmi les 191 médecins du pool. Après tirage au sort, on retrouve 9 ECA dans le groupe Gc (18 %) et 7 ECA dans le groupe Gv (14 %).

B. Analyse descriptive des résultats obtenus au cas d'école

Pour chaque question, les résultats sont exprimés en nombre absolu de bonnes réponses formulées par l'ensemble des 100 médecins qui constituent les deux groupes Gc et Gv. Les résultats sont représentés sous forme d'histogrammes et les intitulés de chaque question sont repris pour une meilleure compréhension.

Il s'agit d'une femme âgée de 33 ans, vendeuse dans une grande surface, sans autre antécédent qu'une grossesse sans problème il y a 5 ans. Lors d'une visite de Médecine du Travail il lui a été conseillé de consulter son médecin généraliste en raison de la découverte d'un nodule thyroïdien à la palpation. Vous l'aviez alors reçue et fait pratiquer une échographie de la thyroïde et un dosage de TSH.

Elle revient vous voir avec ses résultats :

Echographie : thyroïde de volume normal (15 ml), le parenchyme est très discrètement hétérogène, sans nodule individualisable.

TSH : 5,28 mUI/L (N : 0,35 – 4,1).

Parmi les attitudes suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) que vous allez avoir très certainement ?

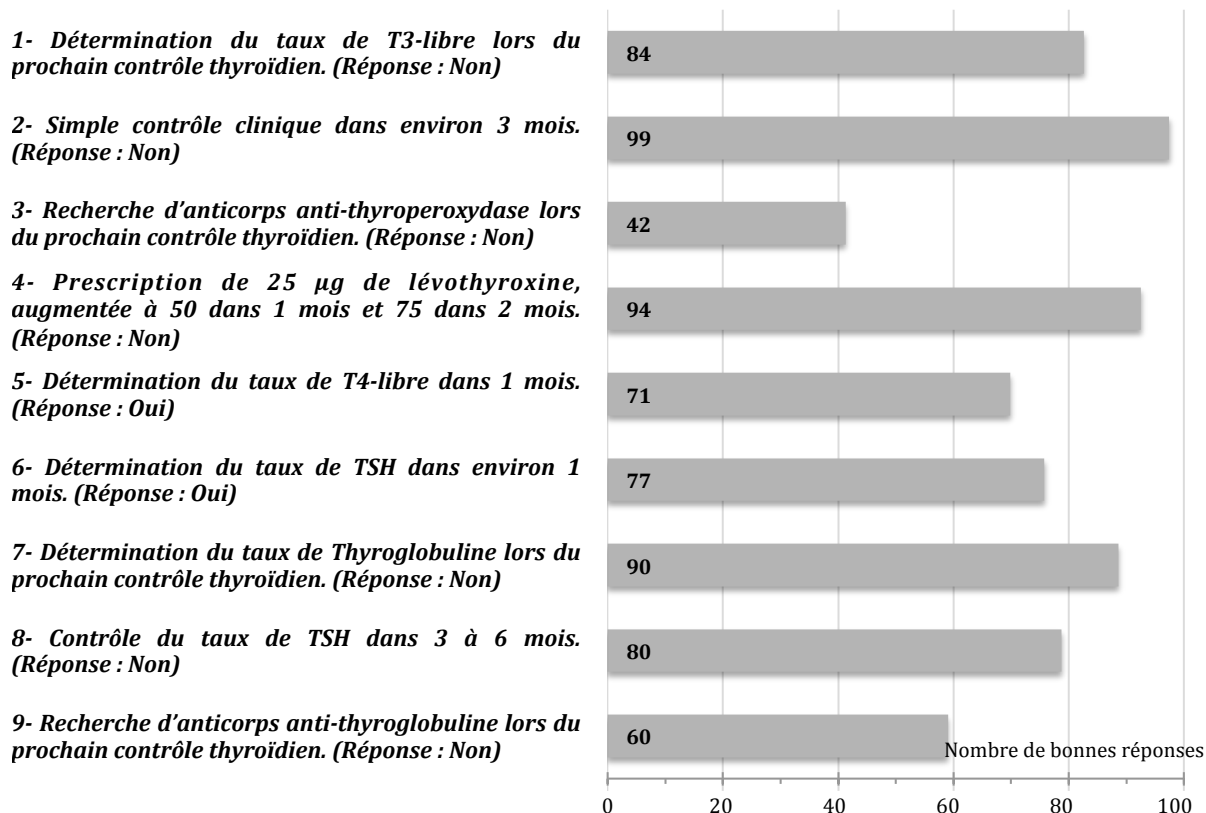


Figure 3 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 1 à 9.

Plus tard, vous avez devant vous cette patiente asymptomatique avec les résultats d'analyse suivants :

- TSH : 6,1 mUI/L (N : 0,35 – 4,1)

- T4-libre : 13,4 pmol/l (N : 8,2 – 21)

10- Comment définissez vous cette situation clinico-biologique ?

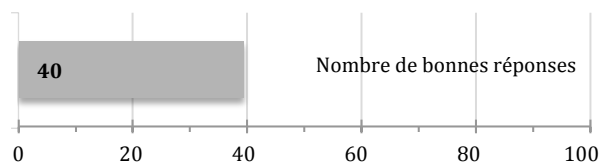


Figure 4 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour la question 10.

Parmi les situations suivantes, quelles sont celles qui influeraient sur votre décision de traiter ou de ne pas traiter cette patiente ?

11- La patiente signale une asthénie, tout particulièrement le matin. (Réponse : Non)

12- Le taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est à 656 U/l (Normale inférieure à 40 U/l). (Réponse : Oui)

13- L'IMC de la patiente est à 23,4 et elle se plaint d'une prise de 3 kg depuis quelques mois. (Réponse : Non)

14- Cette patiente fume (25 paquets-années) et son LDL cholestérol est à 1,85 g/l. (Réponse : Oui)

15- Depuis la grossesse, la patiente a eu 2 fausses-couches spontanées. (Réponse : Oui)

16- Une grossesse est envisagée. (Réponse : Oui)

17- La patiente attribue à sa thyroïde ses réveils nocturnes et ses difficultés relationnelles au travail. (Réponse : Non)

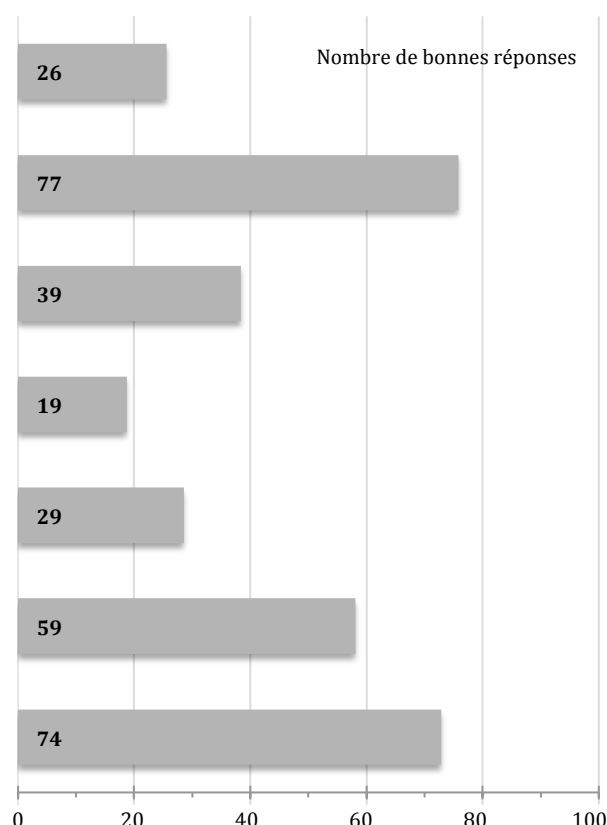


Figure 5 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 11 à 17.

Si à présent il s'agissait d'une patiente âgée de 69 ans avec un taux de TSH à 14,6 mUI/l, contrôlé à 15,7 mUI/l, et un taux de T4 libre à 8,2 pmol/l contrôlé à 7,9 pmol/l; sevrée récemment d'un tabagisme ancien avec un antécédent d'AIT l'an passé et un taux de Cholestérol LDL, sans traitement, à 1,85 mmol/l, quelles seraient parmi les attitudes suivantes celles que vous aurez très certainement ?

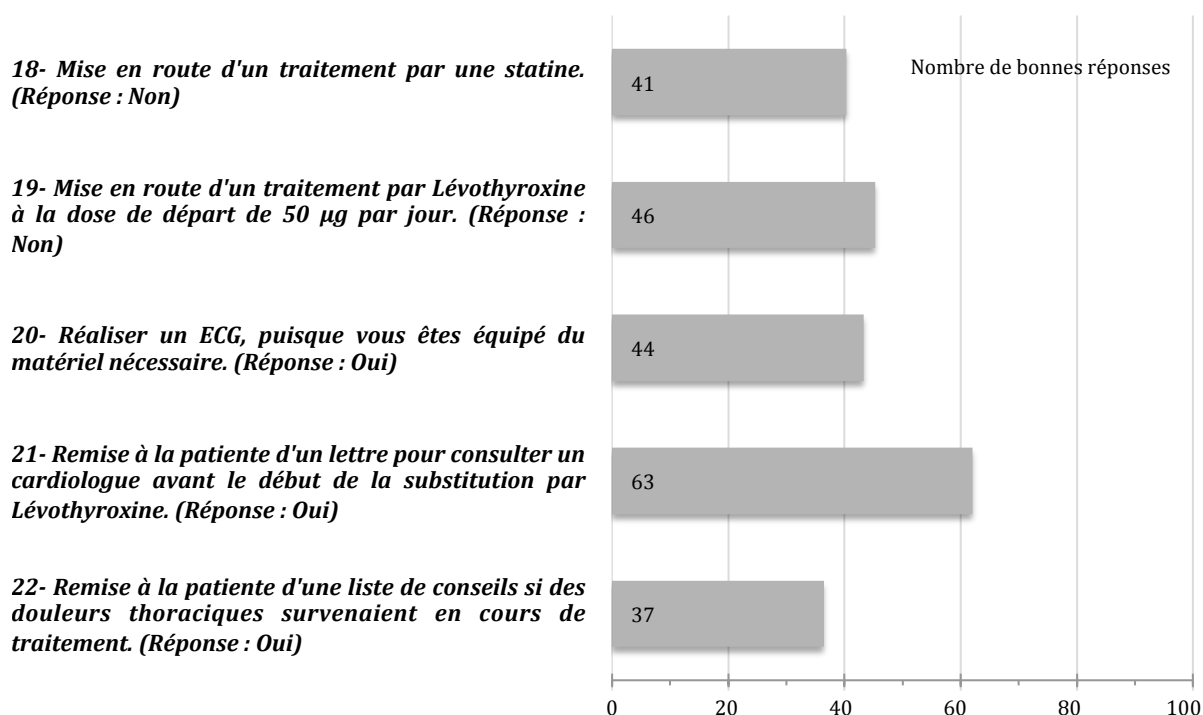


Figure 6 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 18 à 22.

Enfin, l'indication de traiter la jeune patiente se confirme. Parmi les prescriptions ou remarques suivantes, quelles sont celles qui vous paraissent appropriées ?

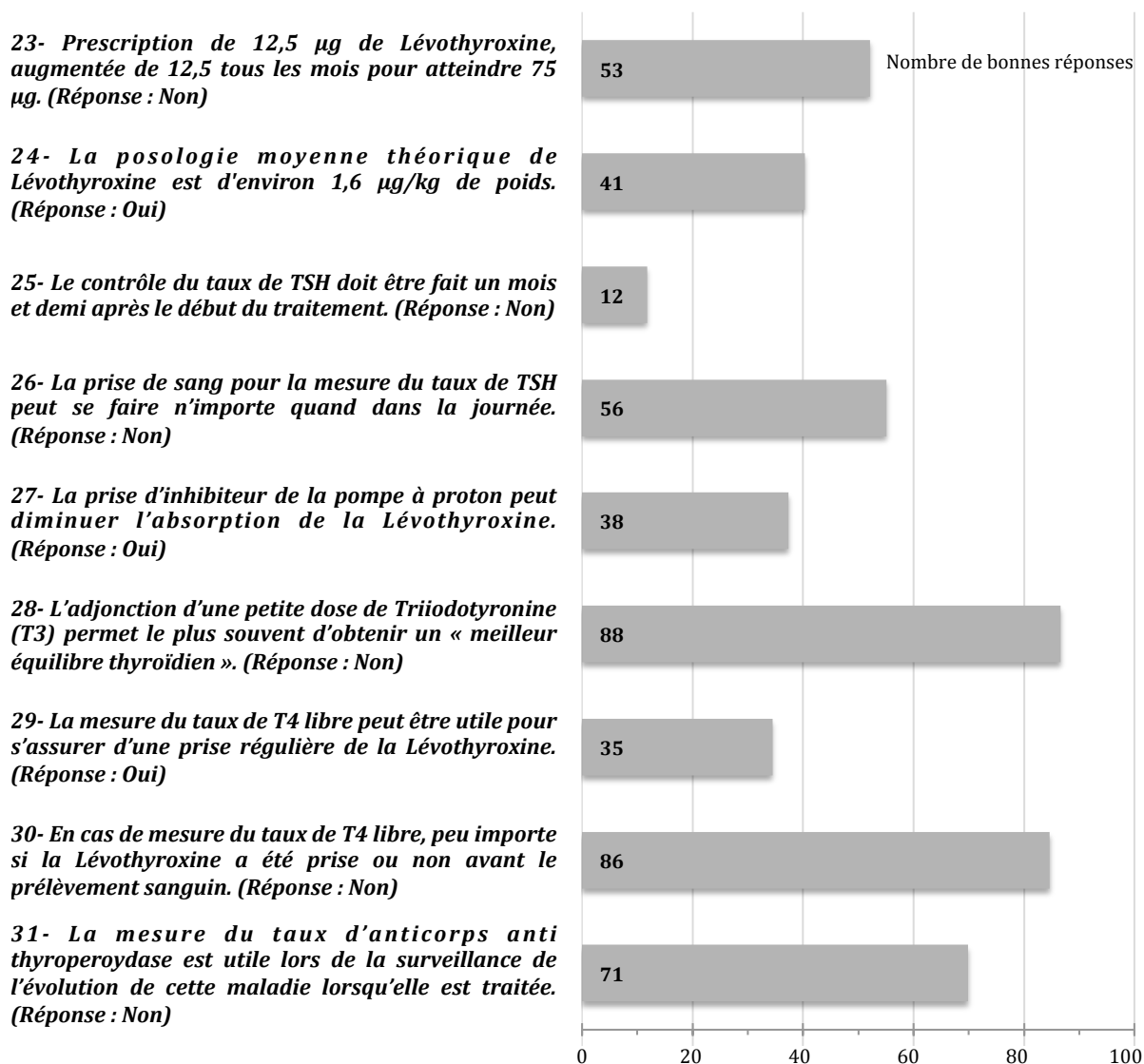


Figure 7 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 23 à 31.

Parmi les explications suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) que vous allez donner à cette patiente ?

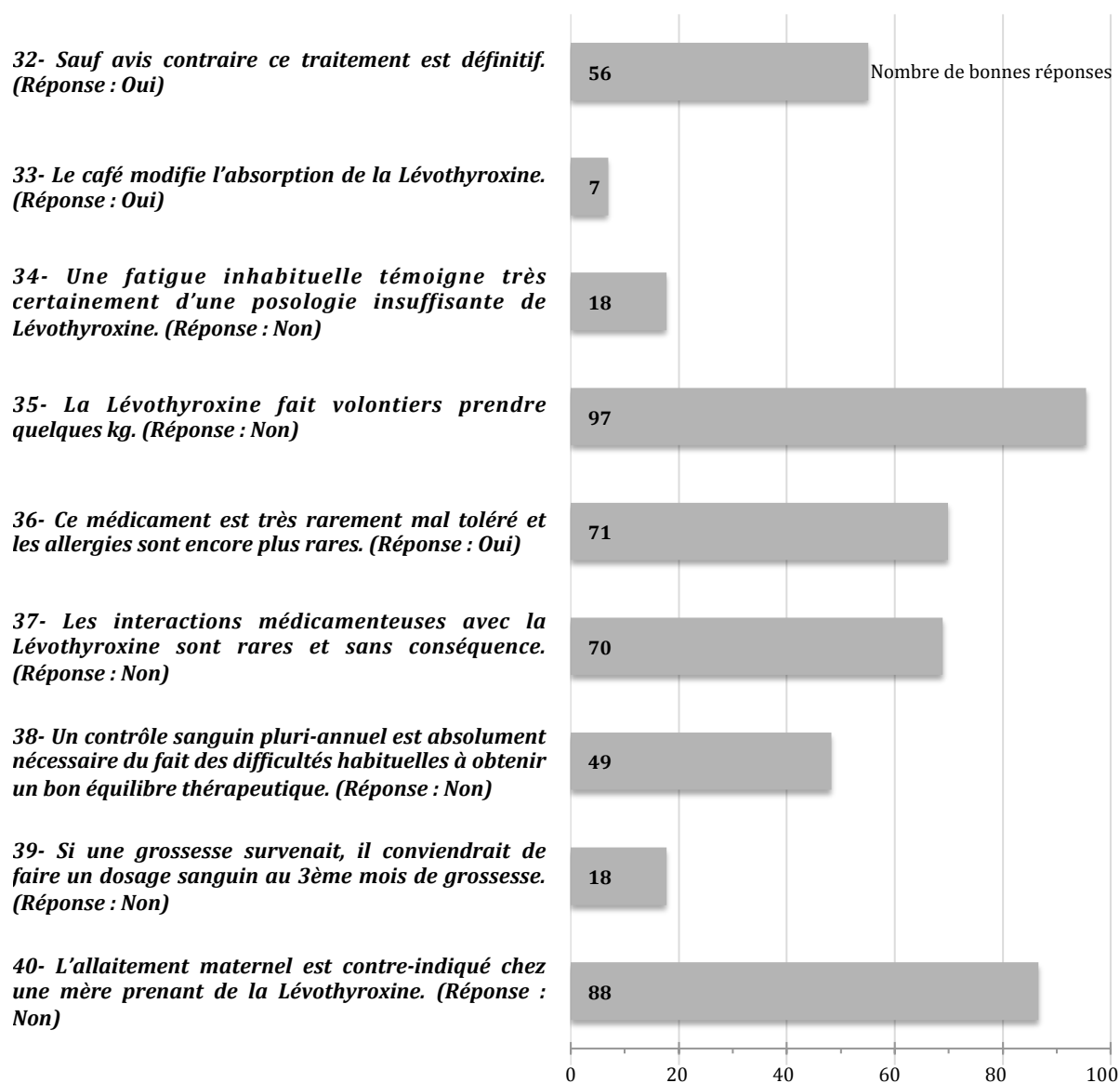


Figure 8 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 32 à 40.

C. Comparaison des données recueillies avant et après intervention

Le nombre de bonnes réponses est comparé avant et après intervention pour les deux groupes suivants :

- Gc : Groupe « contrôle » ne recevant pas de visite confraternelle, mais un courriel contenant la fiche d'information.
- Gv : Groupe « visité » ayant reçu la visite confraternelle et la fiche d'information.

Les résultats sont à nouveau présentés sous forme d'histogrammes résumant, pour chaque question, le nombre de bonnes réponses formulées dans les deux groupes Gc et Gv avant et après l'intervention.

Il s'agit d'une femme âgée de 33 ans, vendeuse dans une grande surface, sans autre antécédent qu'une grossesse sans problème il y a 5 ans. Lors d'une visite de Médecine du Travail il lui a été conseillé de consulter son médecin généraliste en raison de la découverte d'un nodule thyroïdien à la palpation. Vous l'aviez alors reçue et fait pratiquer une échographie de la thyroïde et un dosage de TSH.

Elle revient vous voir avec ses résultats :

Echographie : thyroïde de volume normal (15 ml), le parenchyme est très discrètement hétérogène, sans nodule individualisable.

TSH : 5,28 mUI/L (N : 0,35 – 4,1).

Parmi les attitudes suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) que vous allez avoir très certainement ?

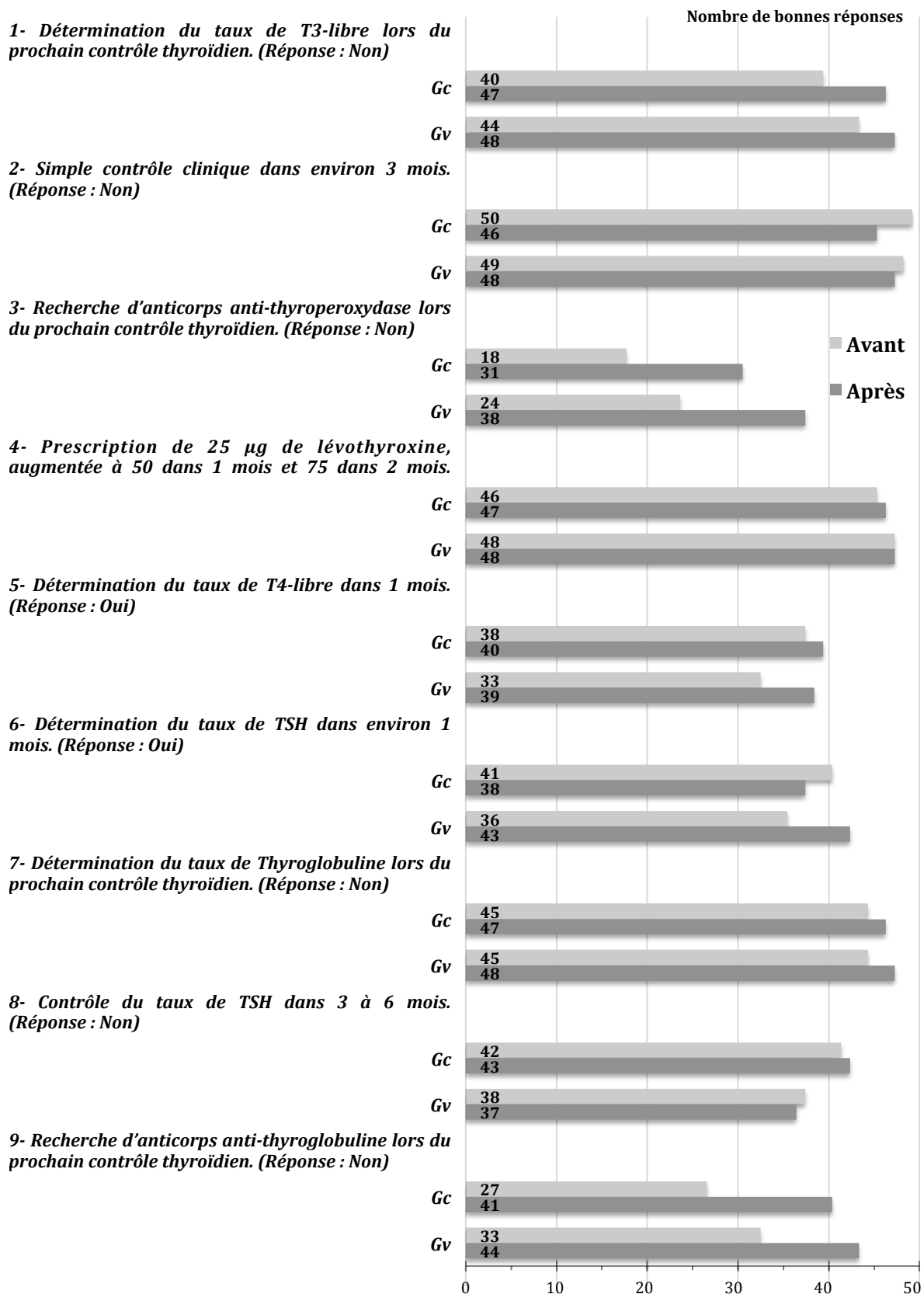


Figure 9 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 1 à 9.

Plus tard, vous avez devant vous cette patiente asymptomatique avec les résultats d'analyse suivants :

- TSH : 6,1 mUI/L (N : 0,35 – 4,1)

- T4-libre : 13,4 pmol/l (N : 8,2 – 21)

10- Comment définissez vous cette situation clinico-biologique ? (Réponse : hypothyroïdie fruste ou équivalent)

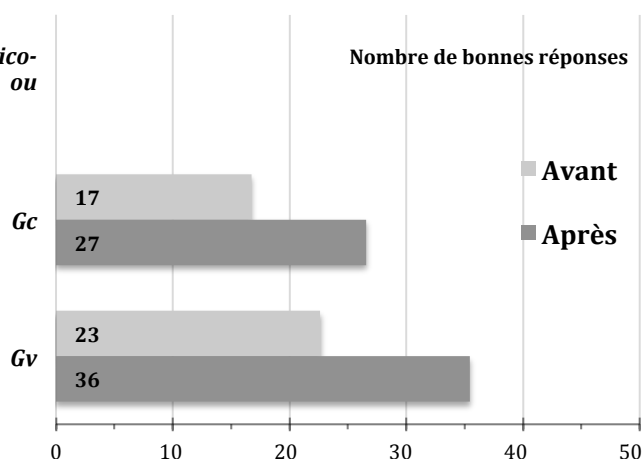
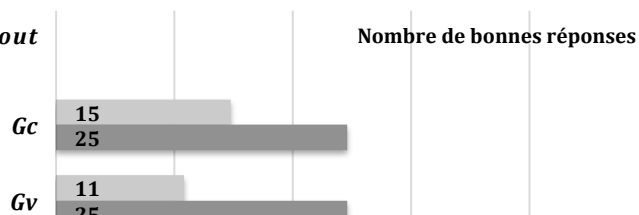


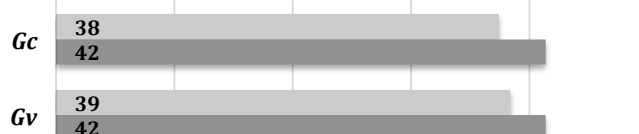
Figure 10 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour la question 10.

Parmi les situations suivantes, quelles sont celles qui influeraient sur votre décision de traiter ou de ne pas traiter cette patiente ?

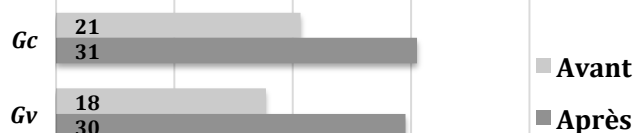
11- La patiente signale une asthénie, tout particulièrement le matin. (Réponse : Non)



12- Le taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est à 656 U/l (Normale inférieure à 40 U/l). (Réponse :



13- L'IMC de la patiente est à 23,4 et elle se plaint d'une prise de 3 kg depuis quelques mois. (Réponse :



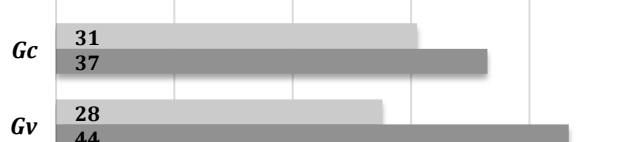
14- Cette patiente fume (25 paquets-années) et son LDL cholestérol est à 1,85 g/l. (Réponse : Oui)



15- Depuis la grossesse, la patiente a eu 2 fausses-couches spontanées. (Réponse : Oui)



16- Une grossesse est envisagée. (Réponse : Oui)



17- La patiente attribue à sa thyroïde ses réveils nocturnes et ses difficultés relationnelles au travail.

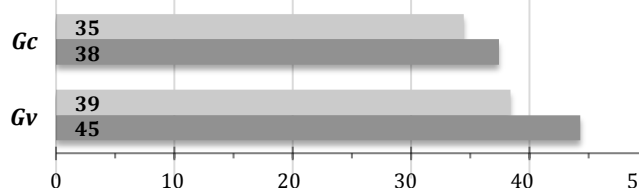


Figure 11 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 11 à 17.

Si à présent il s'agissait d'une patiente âgée de 69 ans avec un taux de TSH à 14,6 mUI/l, contrôlé à 15,7 mUI/l, et un taux de T4 libre à 8,2 pmol/l contrôlé à 7,9 pmol/l; sevrée récemment d'un tabagisme ancien avec un antécédent d'AIT l'an passé et un taux de Cholestérol LDL, sans traitement, à 1,85 g/l, quelles seraient parmi les attitudes suivantes celles que vous aurez très certainement ?

18- Mise en route d'un traitement par une statine. (Réponse : Non)

19- Mise en route d'un traitement par Lévothyroxine à la dose de départ de 50 µg par jour. (Réponse : Non)

20- Réaliser un ECG, puisque vous êtes équipé du matériel nécessaire. (Réponse : Oui)

21- Remise à la patiente d'un lettre pour consulter un cardiologue avant le début de la substitution par Lévothyroxine. (Réponse : Oui)

22- Remise à la patiente d'une liste de conseils si des douleurs thoraciques survenaient en cours de traitement. (Réponse : Oui)

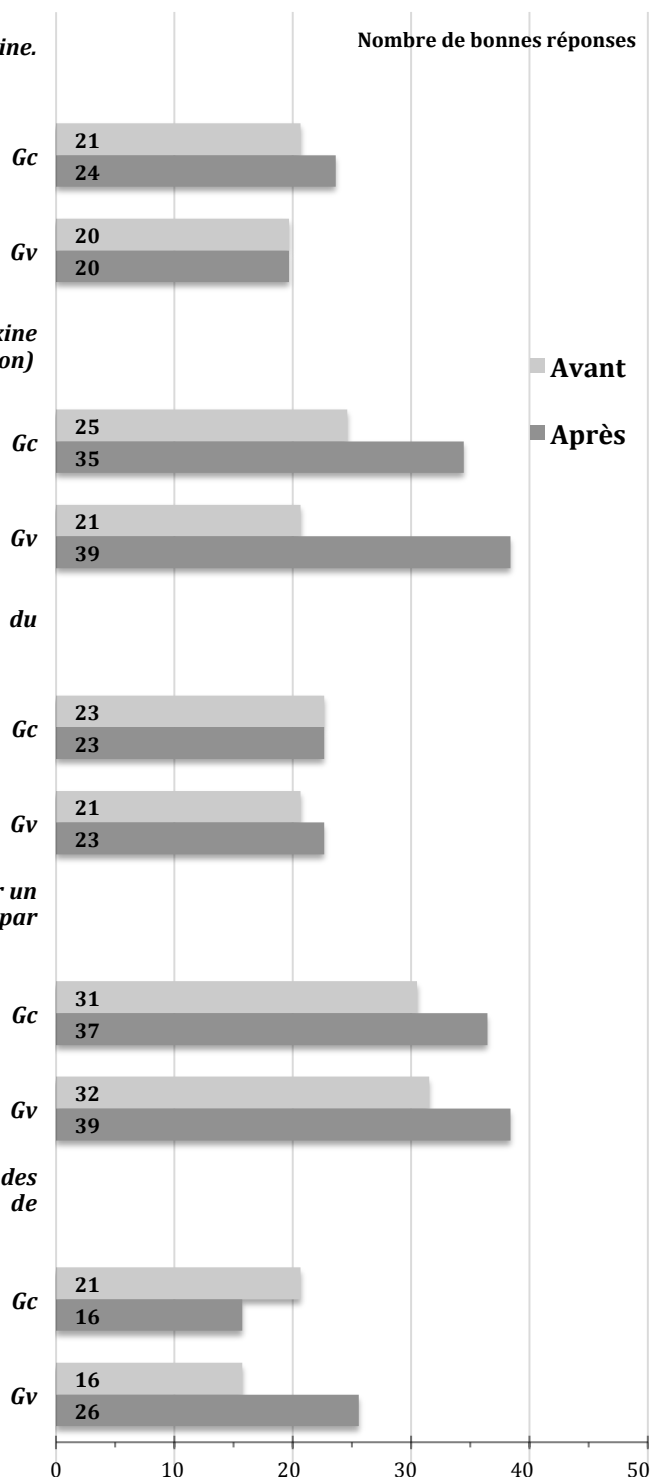


Figure 12 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 18 à 22.

Finalement, l'indication de traiter la jeune patiente se confirme. Parmi les prescriptions ou remarques suivantes, quelles sont celles qui vous paraissent appropriées ?

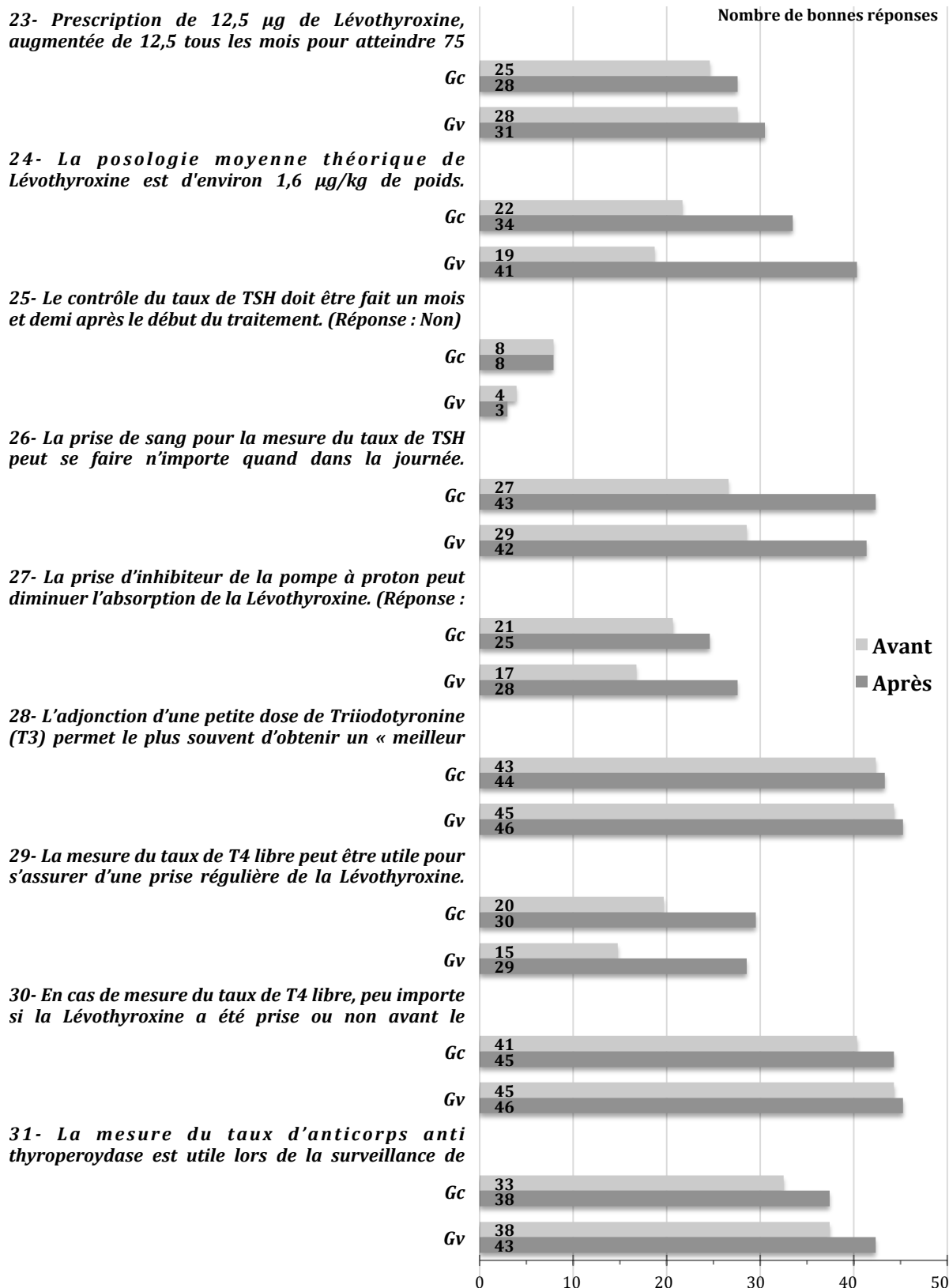


Figure 13 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 23 à 31.

Parmi les explications suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) que vous allez donner à cette patiente ?

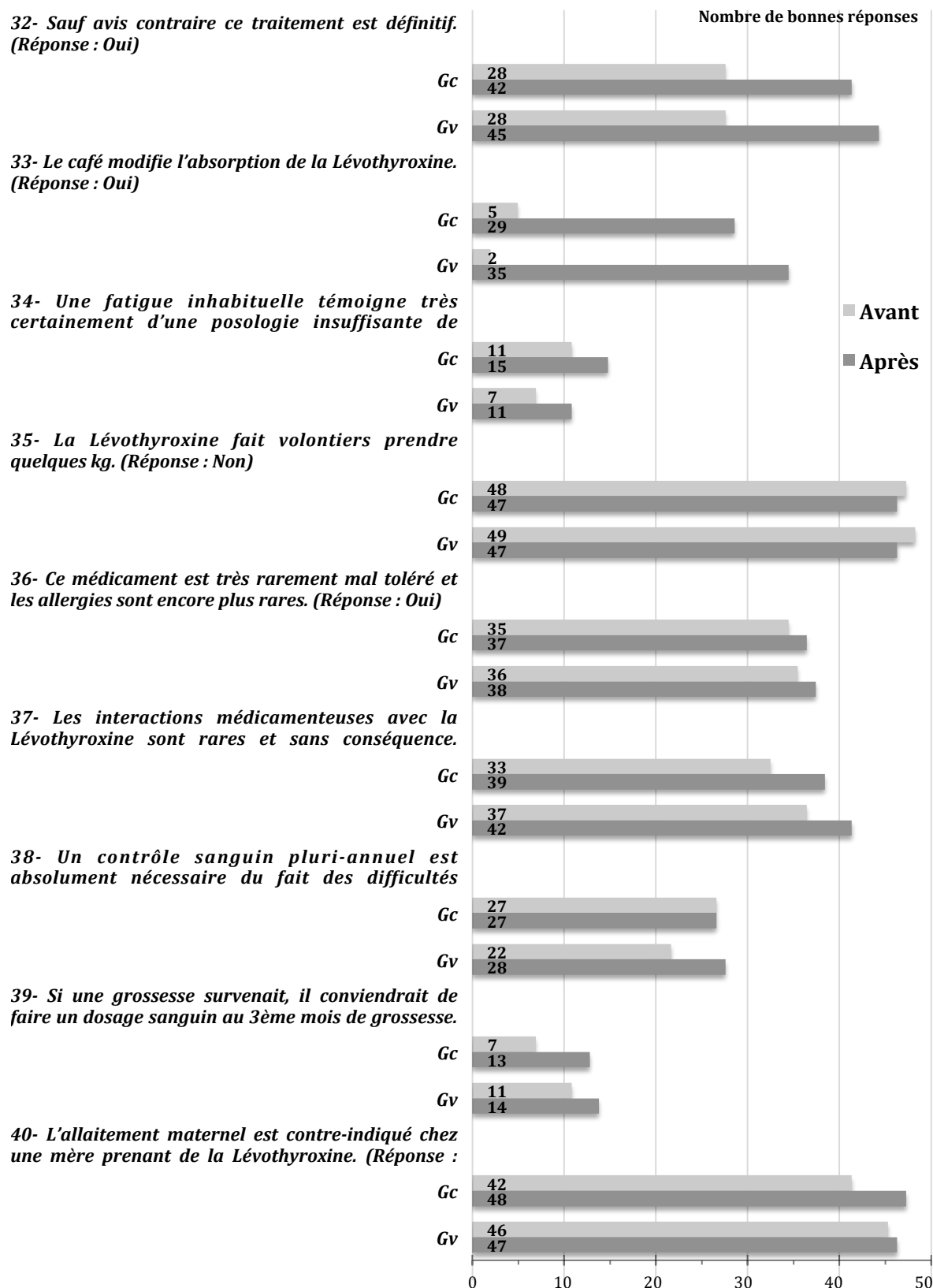


Figure 14 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 32 à 40.

Les moyennes et écart-types des résultats obtenus par les médecins sont les suivants :

		Avant Intervention	Après Intervention
Groupe contrôle (Gc)	Moyenne	28,12	33,52
	Ecart Type	12,28	10,93
Groupe Visité (Gv)	Moyenne	28,00	35,75
	Ecart Type	13,48	11,17

Tableau 1 : moyennes et écarts-types obtenus dans les groupes Gc et Gv avant et après intervention.

Cet histogramme compare la progression du nombre de bonnes réponses entre les deux groupes Gc et Gv suite à l'intervention :

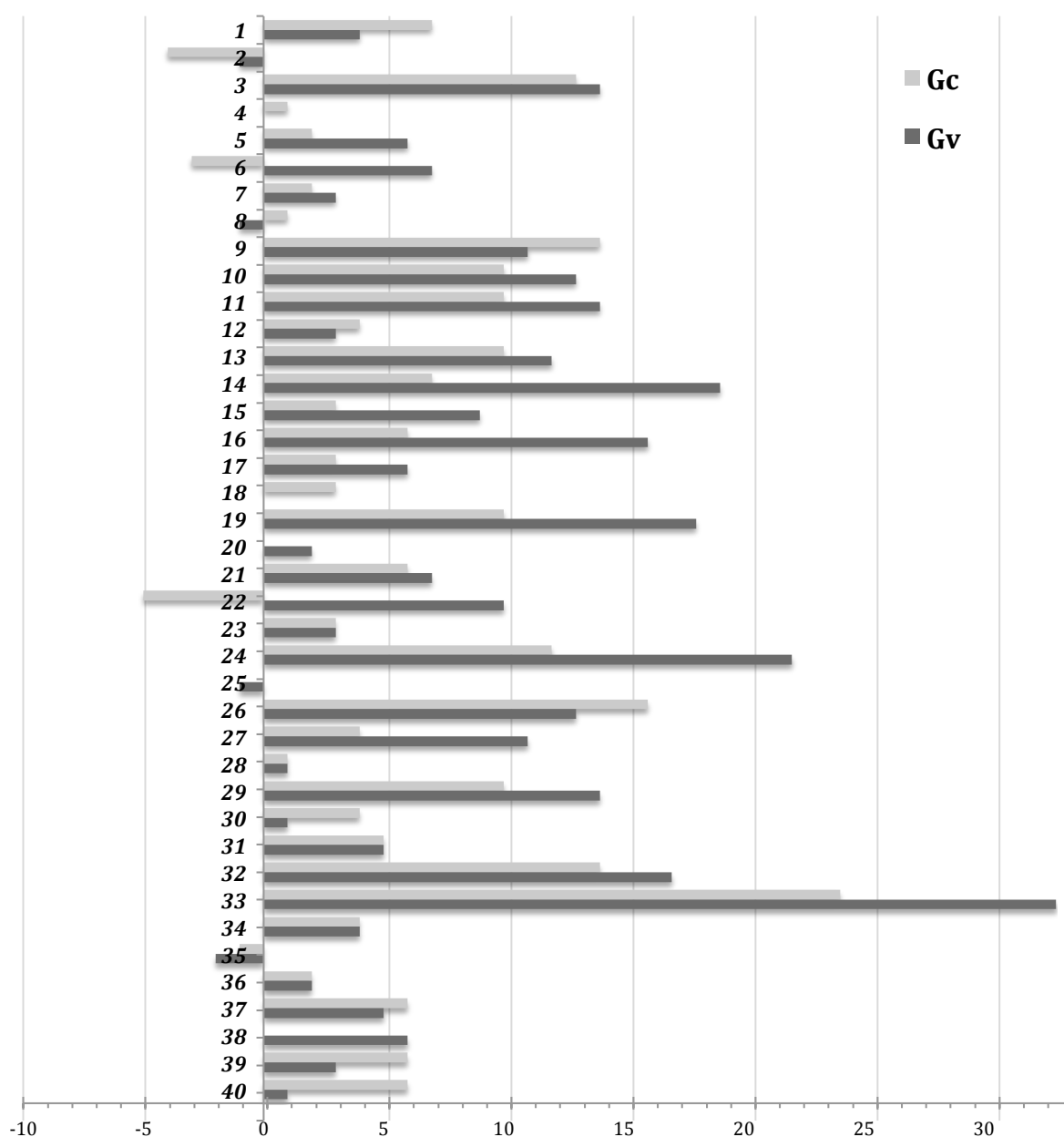


Figure 15 : Histogramme représentant l'écart des réponses avant et après intervention au sein des deux groupes et pour chaque question.

Les résultats obtenus aux tests de Mac Nemar pour comparer les réponses à chaque question avant et après l'intervention sont les suivants :

Question	Gc Pvalue	Gv Pvalue
1	0.045	0.220
2	0.133	1,000
3	0.113	0.001
4	1,000	1,000
5	0.789	0.211
6	0.546	0.121
7	0.683	0.371
8	1,000	1,000
9	0.001	0.005
10	0.024	0.002
11	0.066	0.002
12	0.422	0.449
13	0.044	0.006
14	0.145	< 0,001
15	0.662	0.080
16	0.211	< 0,001
17	0.579	0.113
18	0.627	1,000
19	0.009	< 0,001
20	1,000	0.789
21	0.181	0.096
22	0.331	0.024
23	0.662	0.627
24	0.005	< 0,001
25	1,000	1,000
26	< 0.001	0.012
27	0.220	0.015
28	1,000	1,000
29	0.066	0.005
30	0.342	1,000
31	0.301	0.182
32	< 0.001	< 0,001
33	< 0,001	< 0,001
34	0.453	0.422
35	1,000	0.479
36	0.813	0.772
37	0.148	0.182
38	1,000	0.238
39	0.148	0.627
40	0.077	1,000

Au risque $\alpha = 0,05$, les différences dans le groupe Gc entre avant et après l'intervention par courriel sont significatives pour les questions 1, 9, 10, 13, 19, 24, 26, 32 et 33.

Pour les 31 autres questions, l'hypothèse d'égalité ne peut être rejetée.

Au risque $\alpha = 0,05$, les différences dans le groupe Gv entre avant et après la visite confraternelle sont significatives pour les questions 3, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 19, 22, 24, 26, 27, 29, 32 et 33.

Pour les 25 autres questions, l'hypothèse d'égalité ne peut être rejetée.

Tableau 2 : résultats des tests de Mac Nemar pour chaque question dans les 2 groupes.

D. Analyse des résultats regroupés par items

1- Evaluation par items

Pour chaque item, les résultats sont exprimés en nombre absolu de réponses « Vraies », « Partiellement Vraies » ou « Fausses » recueillies chez l'ensemble des 100 médecins qui constituent les deux groupes Gc et Gv.

V : Nombre de réponses Vraies (toutes les réponses attendues sont bonnes)

PV : Nombre de réponses Partiellement Vraies (au moins une réponse attendue est fausse)

F : Nombre de réponses Fausses (toutes les réponses attendues sont fausses)

L'histogramme suivant présente ces résultats :

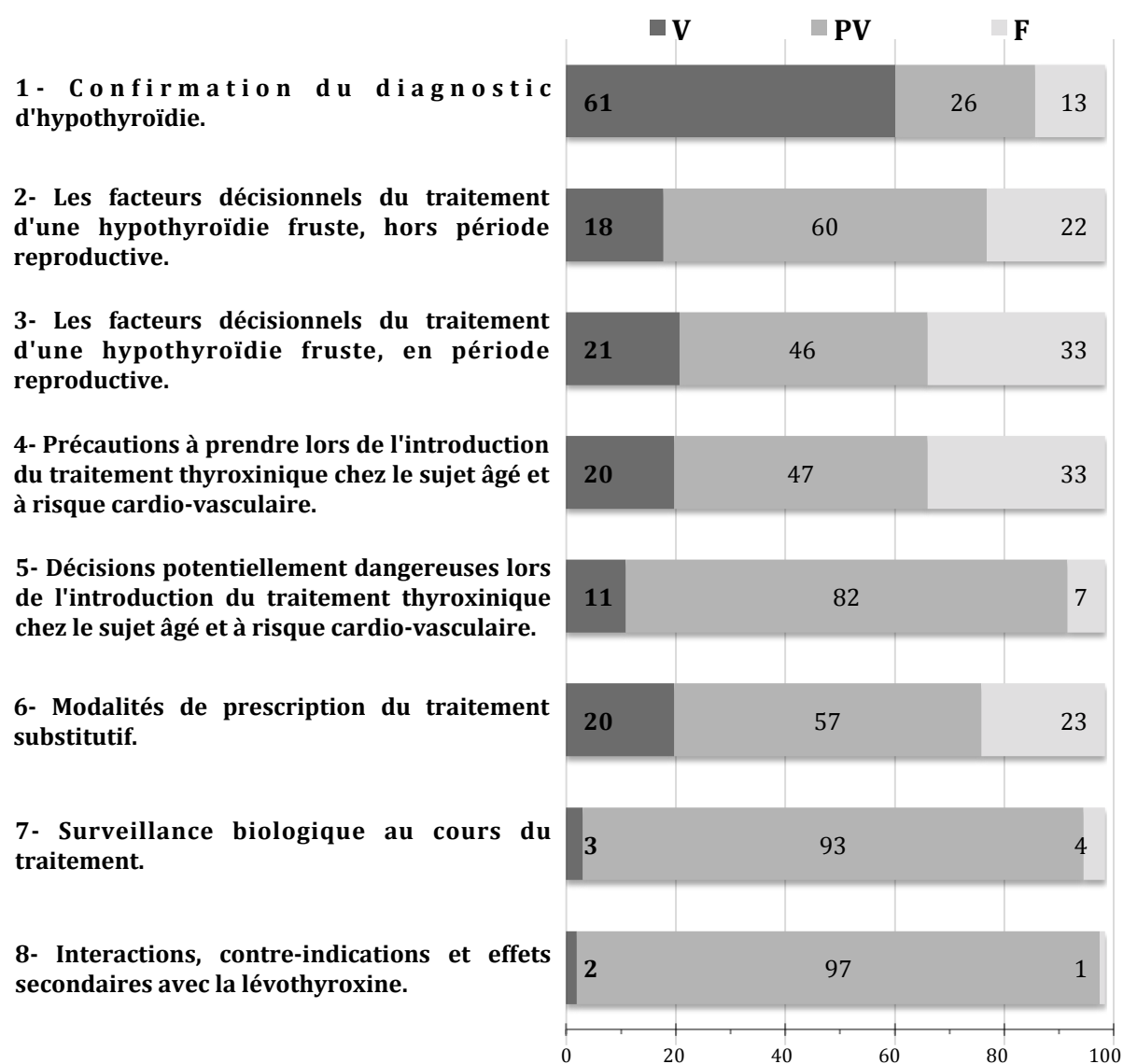


Figure 16 : Histogramme représentant le nombre de réponses aux 8 items selon le barème mis en place (V, PV, F).

2- Comparaison avant et après intervention au sein des groupes Gc et Gv

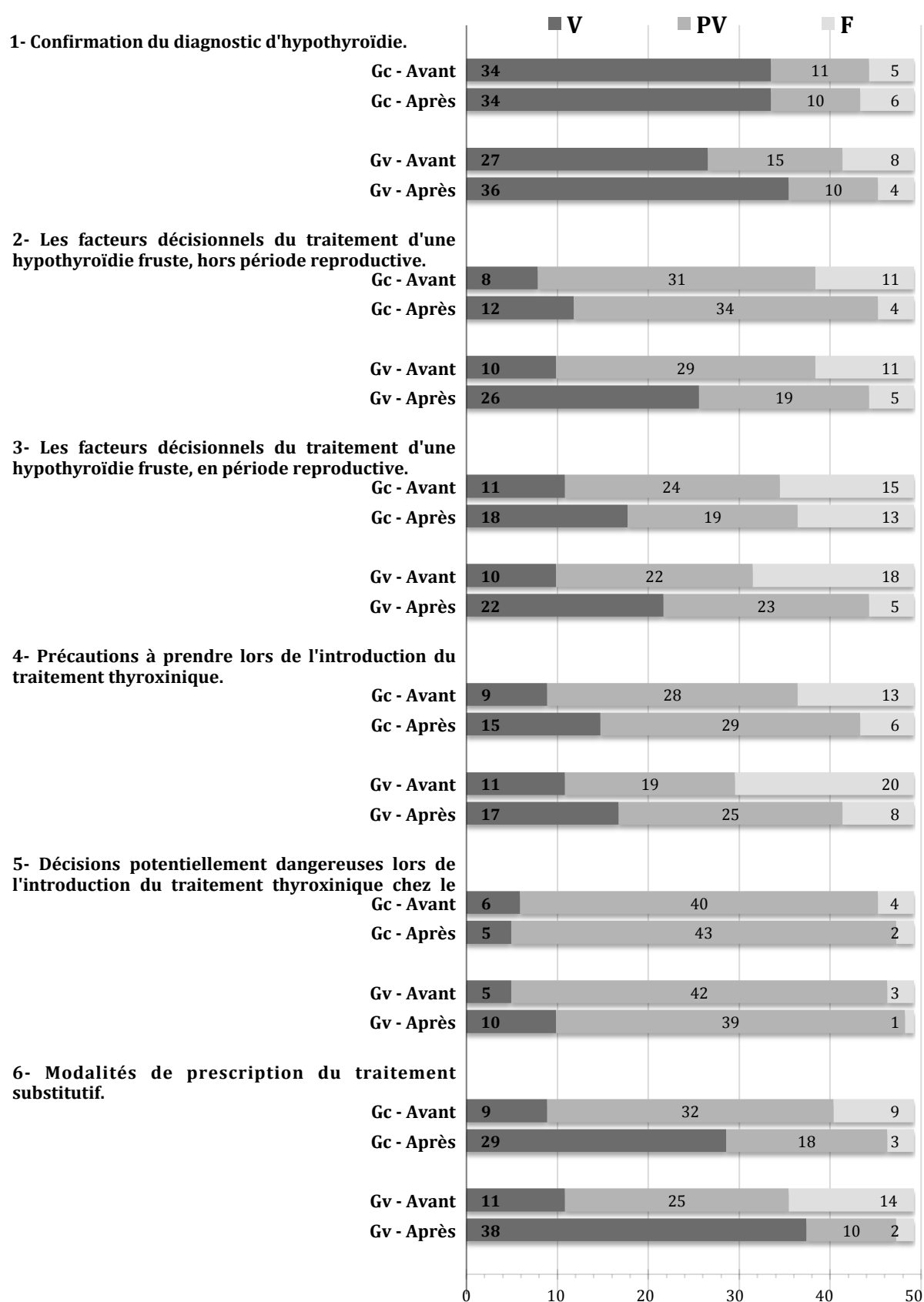
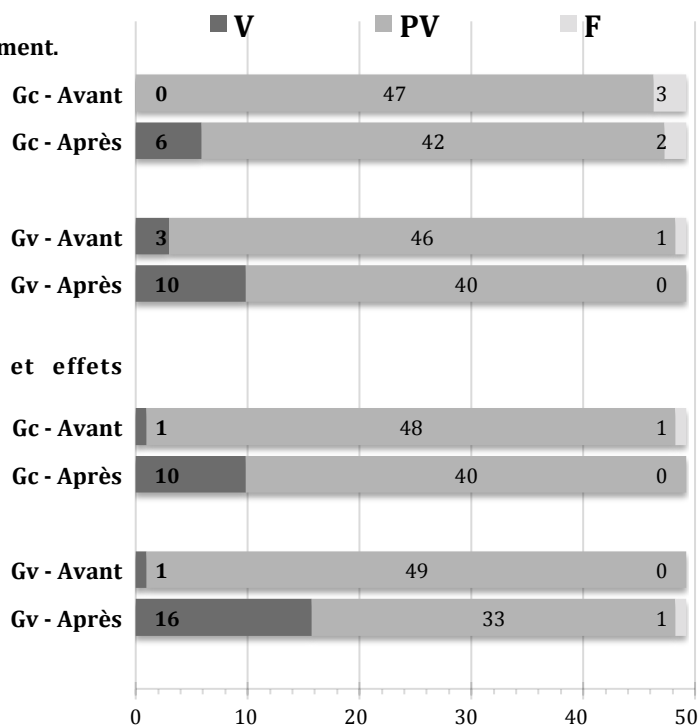


Figure 17 : Histogramme représentant les réponses avant et après intervention au sein des deux groupes et selon le barème mis en place pour les items 1 à 6.

7- Surveillance biologique au cours du traitement.



8- Interactions, contre-indications et effets secondaires avec la lévothyroxine.

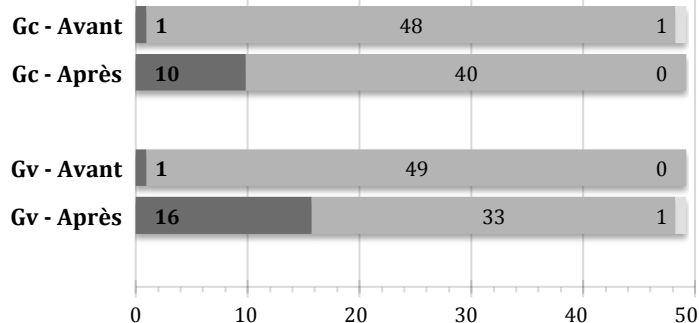


Figure 18 : Histogramme représentant les réponses avant et après intervention au sein des deux groupes et selon le barème mis en place pour les items 7 et 8.

Les 3 histogrammes suivants présentent la progression du nombre de réponses « Vraies », « Partiellement Vraies » et « Faussses » suite à l'intervention dans les groupes Gc et Gv.

Pour les réponses « Vraies » :

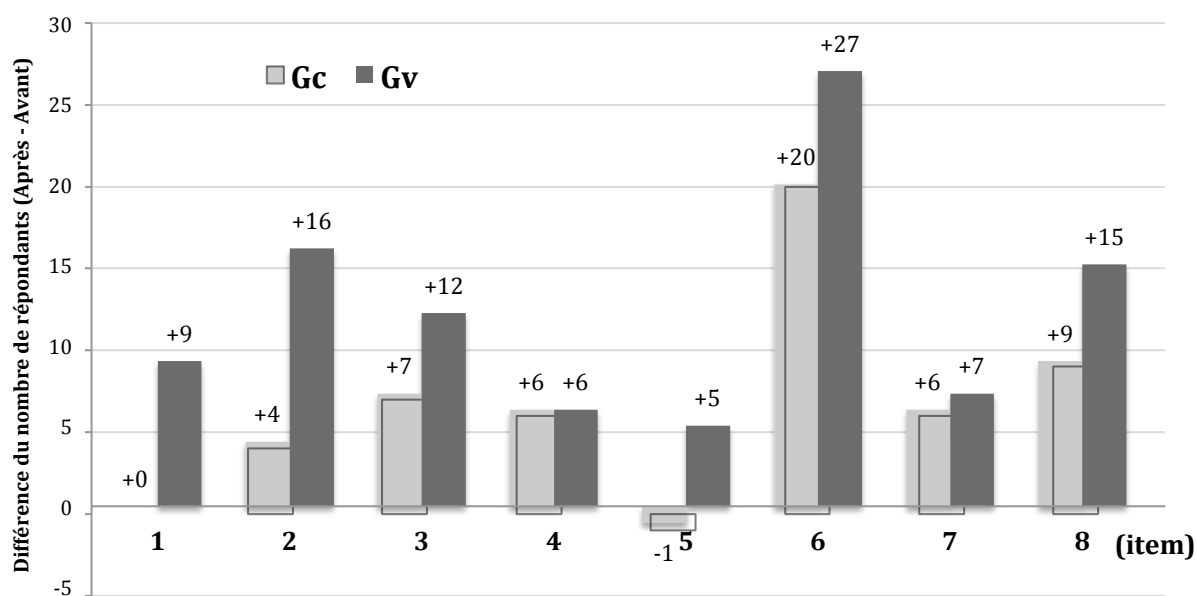


Figure 19 : Comparaison de la progression du nombre de réponses "Vraies" pour chaque item suite à l'intervention au sein des deux groupes.

Pour les réponses « Partiellement Vraies » :

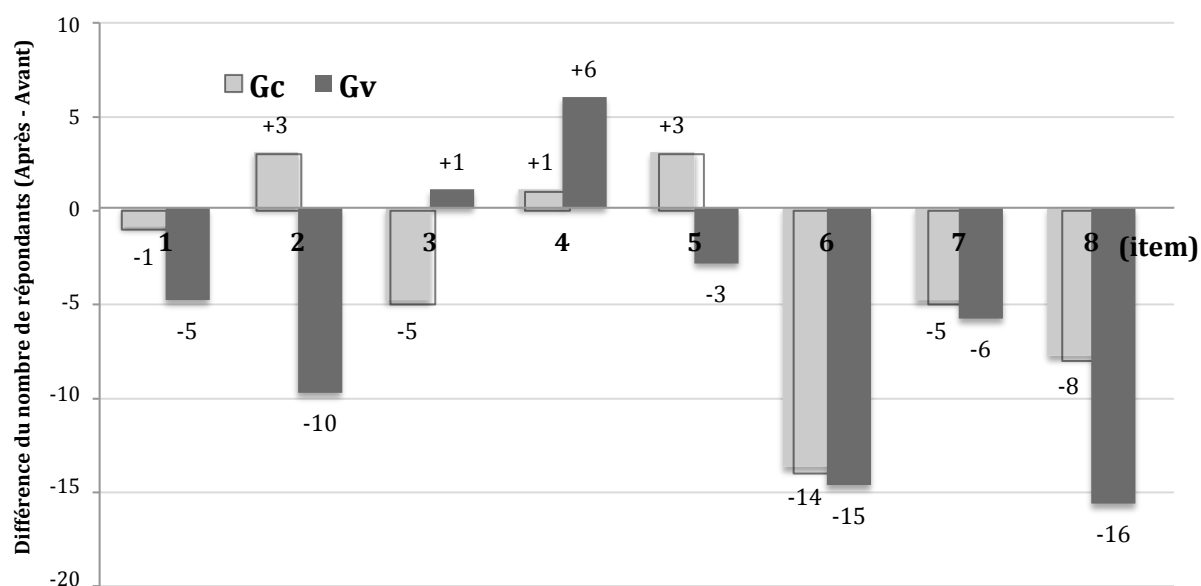


Figure 20 : Comparaison de la progression du nombre de réponses "Partiellement Vraies" pour chaque item suite à l'intervention au sein des deux groupes.

Pour les réponses « Fausses » :

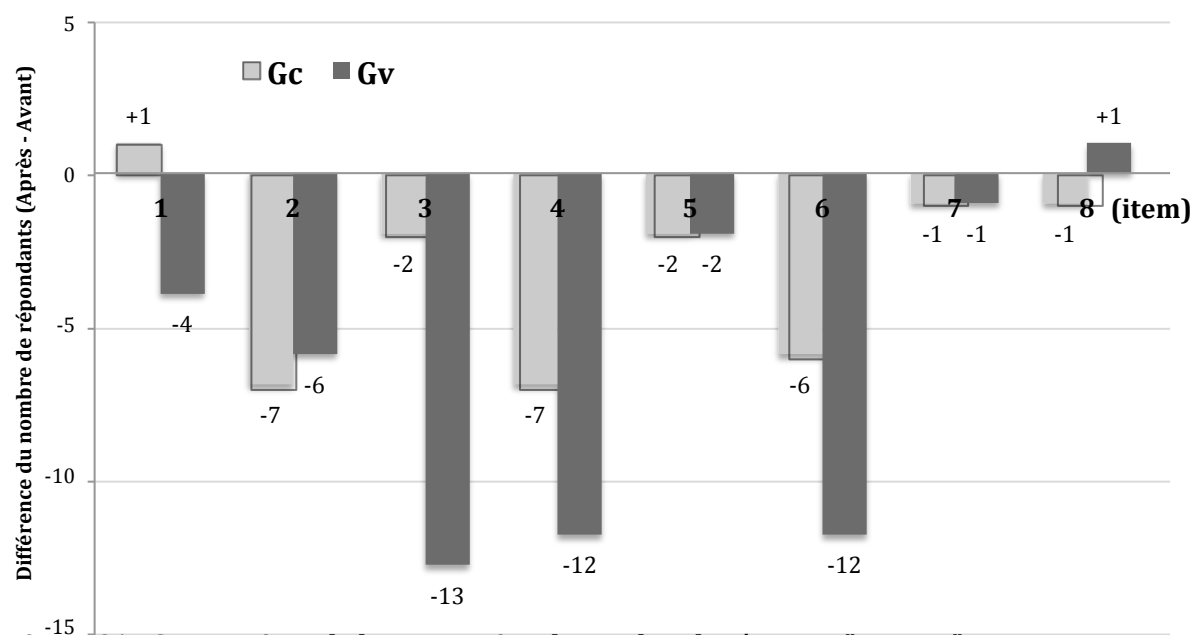


Figure 21 : Comparaison de la progression du nombre de réponses "Fausses" pour chaque item suite à l'intervention au sein des deux groupes.

Les résultats obtenus aux tests du Chi2 et de Fisher pour comparer les réponses aux items avant et après l'intervention sont les suivants :

Item	Gc Pvalue	Gv Pvalue
1	0.933	0.163
2	0.122	0.003
3	0.299	0.002
4	0.128	0.026
5	0.730	0.282
6	< 0,001	< 0,001
7	0.036	0.071
8	0.007	< 0,001

Tableau 3 : résultats des tests du Chi2 et de Fisher pour les 8 items dans les 2 groupes.

Au risque $\alpha = 0,05$, les différences dans le groupe Gc entre avant et après l'intervention par courriel sont significatives pour les items 6, 7 et 8.

Pour les 5 autres items, l'hypothèse d'égalité ne peut être rejetée.

On peut conclure à un effet positif de l'intervention par courriel qui a conduit à une augmentation des réponses « Vraies » pour les items 6, 7 et 8 au détriment des réponses partiellement vraies et fausses. L'augmentation est significative au seuil de 5 %.

Au risque $\alpha = 0,05$, les différences dans le groupe Gv entre avant et après la visite confraternelle sont significatives pour les items 2, 3, 4, 6 et 8.

Pour les 3 autres items, l'hypothèse d'égalité ne peut être rejetée.

On peut conclure à un effet positif de la visite qui a conduit à une augmentation des réponses « Vraies » pour les items 2, 3, 4, 6 et 8 au détriment des réponses partiellement vraies et fausses. L'augmentation est significative au seuil de 5 %.

3- Analyse des items « Sous-médicalisation » et « Sur-médicalisation »

Pour ces deux items, les résultats sont exprimés en nombre absolu de réponses formulé par l'ensemble des 100 médecins qui constituent les groupes Gc et Gv.

« Oui » : une réponse ou plus choisie parmi les questions relatives à la « Sous-médicalisation » ou à la « Sur-médicalisation ».

« Non » : aucune des réponses choisie parmi les questions relatives à ces items.

La figure suivante montre ces résultats :

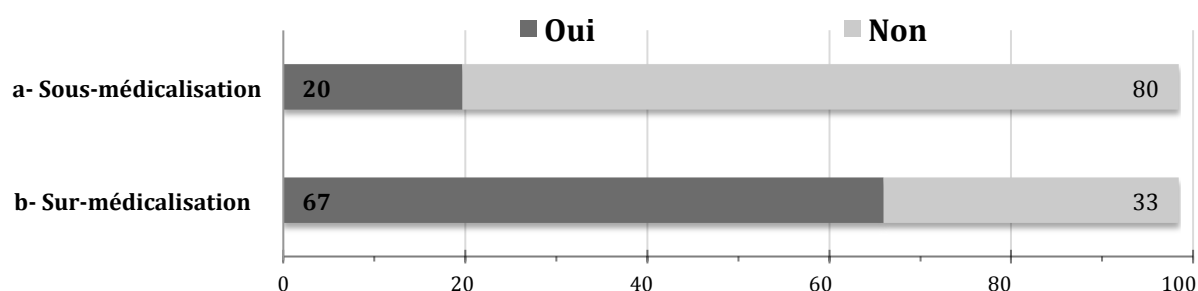


Figure 22 : Histogramme représentant l'ensemble des réponses des deux groupes pour les items "Sous et Sur-médicalisation".

Ces résultats sont ensuite comparés avant et après intervention pour les deux groupes Gc et Gv, et sont représentés par l'histogramme suivant :

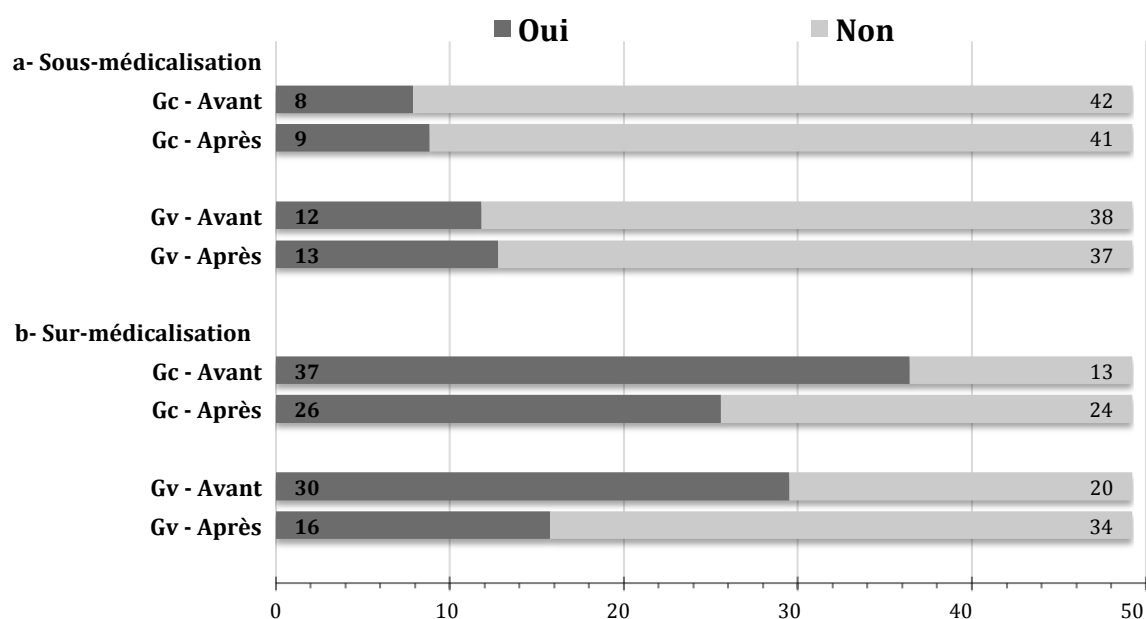


Figure 23 : Histogramme représentant les réponses avant et après intervention au sein des deux groupes pour les items "Sous et Sur-médicalisation".

Les résultats obtenus aux tests de Mac Nemar pour comparer les réponses à ces deux items avant et après l'intervention sont les suivants :

	Gc	Gv
	Pvalue	Pvalue
a) Sous-médicalisation	1,000	1,000
b) Sur-médicalisation	0.037	0.001

Tableau 4 : résultats des tests de Mac Nemar pour les items « Sous et Sur-médicalisation » au sein des deux groupes.

Au risque $\alpha = 0,05$, les différences dans le groupe Gc entre avant et après l'intervention par courriel sont significatives pour l'item b.

Pour l'item a, l'hypothèse d'égalité ne peut être rejetée.

Au risque $\alpha = 0,05$, les différences dans le groupe Gv entre avant et après la visite confraternelle sont significatives pour l'item b.

Pour l'item a, l'hypothèse d'égalité ne peut être rejetée.

On peut conclure à un effet positif des deux types d'intervention, qui ont conduit à une diminution de la « sur-médicalisation ». Ces améliorations sont significatives au seuil de 5 %.

E. Comparaison des réponses entre les médecins ECA et les autres

L'histogramme suivant compare le nombre de bonnes réponses enregistré chez les ECA et chez les Non-ECA :

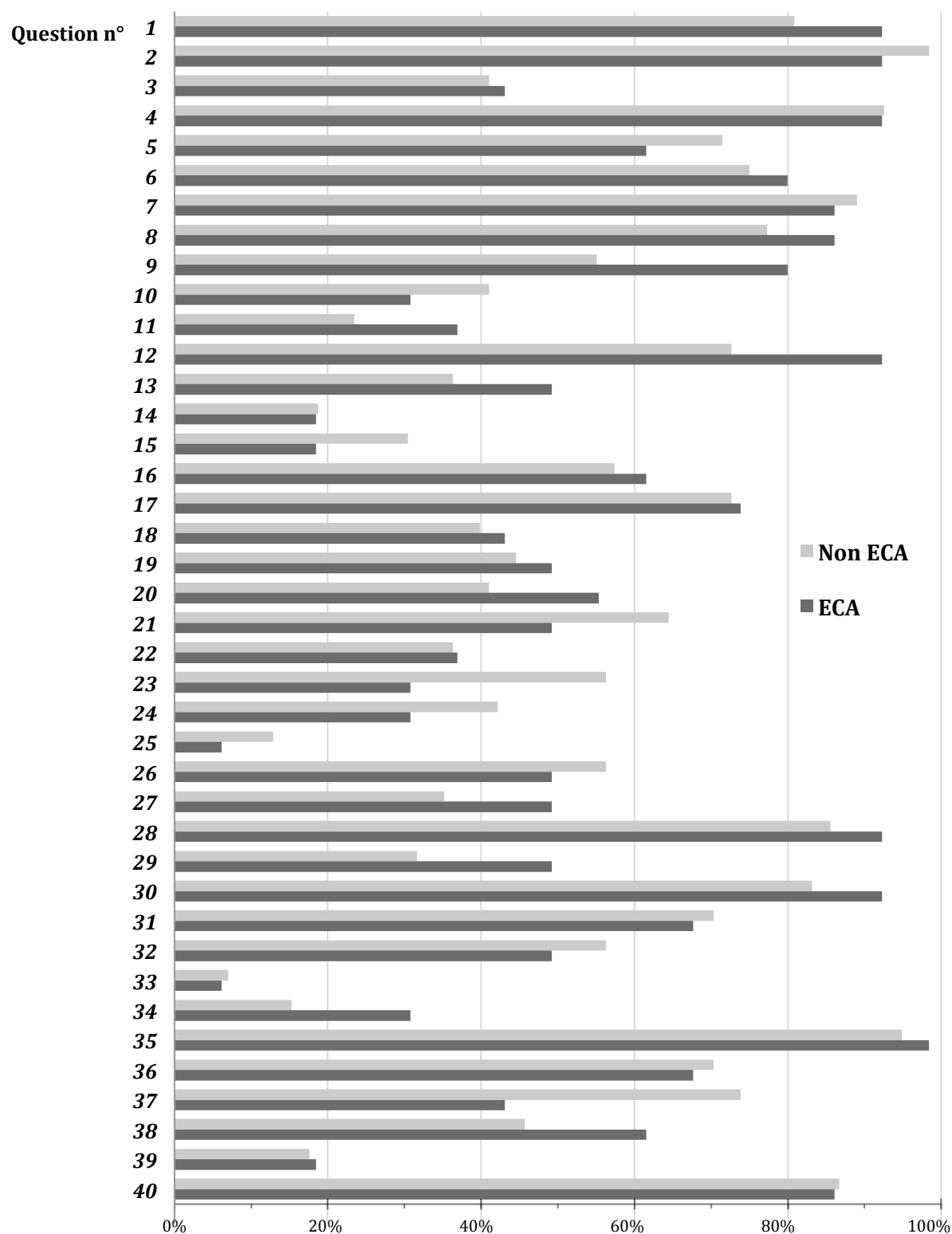


Figure 24 : Histogramme représentant les taux de bonnes réponses des médecins ECA et des médecins non-ECA.

Concernant les résultats obtenus pour chaque question :

Les résultats aux tests du Chi2 et de Fisher réalisés pour chaque question permettent de conclure que les différences enregistrées entre les ECA et ceux qui ne le sont pas, sont significatives uniquement pour la question 37 ($p = 0.012$) au seuil de 5 %.

Pour les 39 autres questions, l'hypothèse d'égalité ne peut être rejetée.

Concernant les résultats obtenus pour chaque item :

Les résultats aux tests de Kruskal Wallis réalisés pour chaque item permettent de conclure que les différences enregistrées entre les ECA et ceux qui ne le sont pas, sont significatives uniquement pour l'item 7 ($p = 0.027$) au seuil de 5 %.

Pour les 9 items restants, l'hypothèse d'égalité ne peut être rejetée.

Cet histogramme présente les résultats obtenus par les ECA et les Non-ECA pour chaque item :

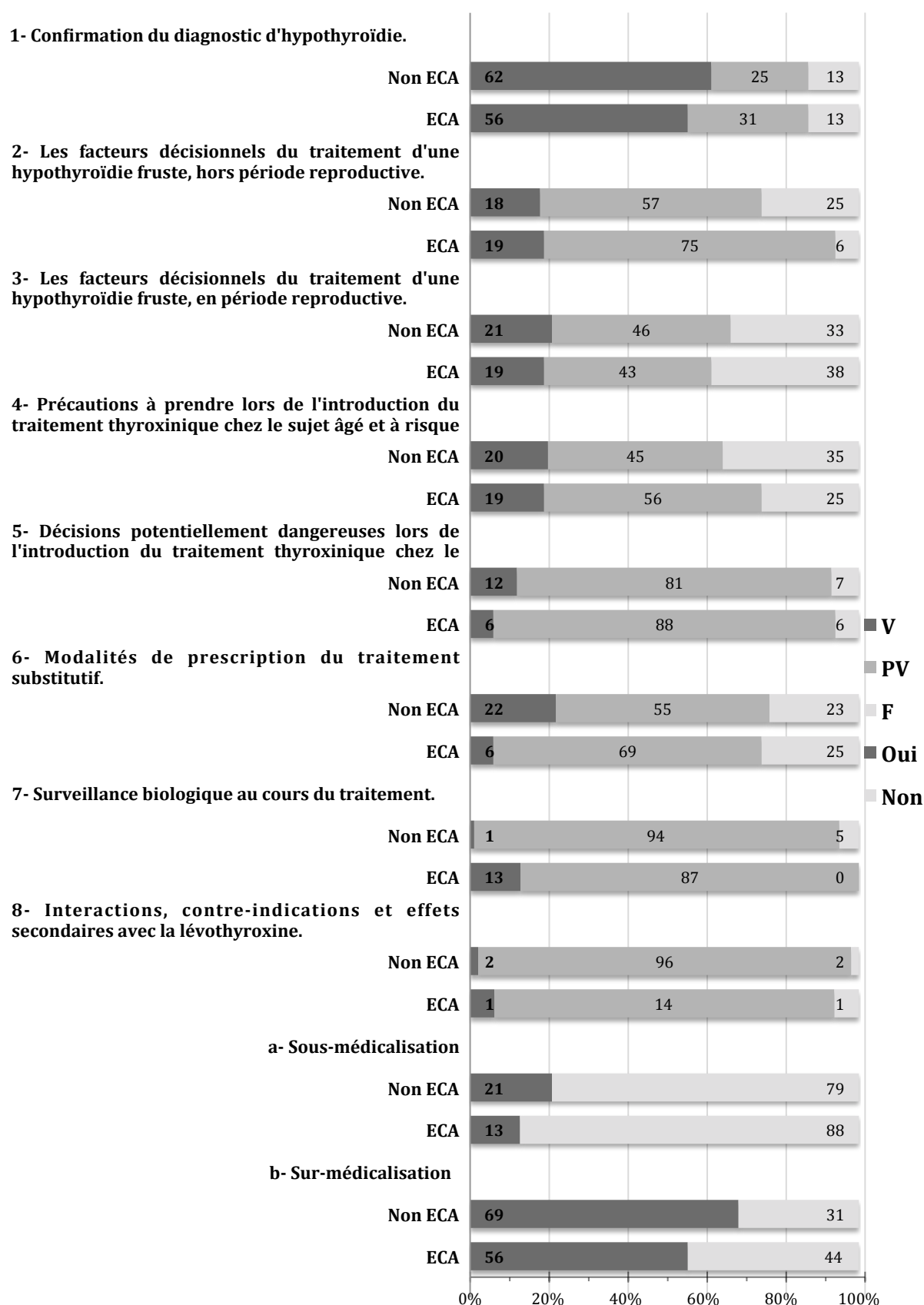


Figure 25 : Histogramme comparant les taux de réponses des ECA et des Non-ECA aux items selon le barème mis en place (V, PV, F).

IV. Discussion

Le médecin généraliste est en première ligne concernant le dépistage et la prise en charge des insuffisances thyroïdiennes. La prévalence de ces affections est particulièrement élevée et les conséquences maintes fois démontrées à travers une littérature abondante. Cependant, la prise en charge pourrait être améliorée par des campagnes d'information auprès des généralistes. Le manque de temps de ces derniers et le peu de moyens consacrés à la formation individuelle semblent être un frein à ce développement.

Nous discuterons des pratiques courantes des médecins d'après les résultats obtenus au cas d'école, et de l'efficacité des interventions qu'il s'agisse d'une visite confraternelle au cabinet ou bien d'une information sous forme de fiche de synthèse. Puis nous proposerons des points d'amélioration et des perspectives concernant les modes de formations individuels.

A. Evaluation de la pratique des médecins généralistes des Alpes-Maritimes d'après le cas d'école aux différentes étapes de la prise en charge des patients hypothyroïdiens

Peu d'études ont été consacrées à la prise en charge de l'hypothyroïdie par les médecins généralistes. L'étude « Orchidée » répertorie les enseignements tirés d'un observatoire de la prise en charge de l'hypothyroïdie en France. Ce travail a été réalisé avec 254 médecins généralistes et 82 endocrinologues qui ont inclus 1 284 patients entre octobre 2008 et février 2009. Son objectif était d'observer les modalités de prise en charge initiale de l'hypothyroïdie, notamment sur les circonstances du diagnostic, le bilan réalisé, et la prise en charge thérapeutique.

1- Le diagnostic d'hypothyroïdie

Le diagnostic d'hypothyroïdie n'est pas aisé, d'autant qu'il s'agit la plupart du temps de formes asymptomatiques. Le risque principal est de passer à côté d'une hypothyroïdie fruste à différents âges de la vie, en particulier, autour de la grossesse et chez le sujet âgé. D'après l'étude Orchidée, les circonstances de découvertes se font 8 fois sur 10, sur les signes cliniques ou biologiques, avec une fatigue rapportée dans 89 % des cas et une prise de poids dans 53 % des cas. Cependant, il ne s'agit pas de traquer les insuffisances thyroïdiennes. La HAS préconise de cibler le dépistage chez les sujets à risques uniquement. Il repose sur le dosage de la TSH seule, mais dans l'étude Orchidée, la T4 restait largement prescrite dans plus de la moitié des cas.

Le second risque est de surmédicaliser ce diagnostic. L'évaluation de l'hypothyroïdie ne nécessite que 3 examens indispensables : la TSH, la T4L et la recherche d'antiTPO.

D'après les données de notre étude, nous constatons que dans 61 % des cas, les choix des médecins sont conformes aux bonnes pratiques. Ainsi, 77 et 71 des 100 médecins de notre étude prescrivent respectivement une TSH et une T4L de contrôle à un mois environ de la première TSH.

On note une demande excessive d'examens biologiques. Dans ce cas d'école 2/3 des médecins prescrivent un ou plusieurs examens inutiles au diagnostic. Les plus prescrits sont les antiTPO dans 58 % des cas, et les antiTG dans 40 % des cas. On retrouve des résultats similaires dans l'étude Orchidée pour les généralistes, avec 59,4 % de prescription systématique d'antiTPO et 54 % d'antiTG. 16 des médecins de notre étude ont aussi ajouté une T3L à ce bilan.

On remarque également que 6 de ces médecins « sur-prescripteurs » ont choisi de débiter un traitement thyroxinique à ce stade, sur la simple analyse d'une TSH élevée et sans aucune précision sur la thyroxinémie.

A contrario, 20 médecins de notre étude « sous-médicalisent » le diagnostic et font ce bilan plus tardivement, en ne demandant qu'une TSH à 3-6 mois.

Concernant l'interprétation des résultats du bilan thyroïdien de première intention, seuls 4 médecins sur 10 ont trouvé qu'il s'agissait d'une hypothyroïdie fruste. C'est pourtant la forme la plus fréquente d'insuffisance thyroïdienne, il est primordial de savoir la définir pour bien la prendre en charge. Ceci permet de mettre en relief, un manque de connaissance chez la majorité des médecins concernant les définitions de l'hypothyroïdie.

2- Les facteurs décisionnels de la mise en route du traitement substitutif dans le cadre d'une hypothyroïdie fruste

Plusieurs études montrent le bénéfice d'une substitution chez les patients atteints d'une forme fruste d'hypothyroïdie. La décision d'introduire ce traitement repose sur des critères objectifs. Une partie des patients est éligible au traitement, car elle dispose d'antiTPO positifs ou de facteurs de risques cardiovasculaires, malgré une TSH souvent peu élevée. En effet, dans l'étude Orchidée, les hypothyroïdiens nouvellement diagnostiqués souffraient d'HTA pour 27 % d'entre-eux, d'hypercholestérolémie pour 27,8 %, d'antécédent de tabagisme pour 22 % et de diabète pour 6,6 %. Pour leur part, les antiTPO étaient positifs dans 67,6 % des cas.

Sur les 100 médecins de notre étude, 77 ont choisi de traiter l'hypothyroïdie fruste de notre cas d'école à condition que les antiTPO soient positifs. Ceci est conforme aux recommandations. Pourtant, seul 1/5^{ème} choisissait de traiter ce patient s'il présentait aussi une hypercholestérolémie et un tabagisme actif. Ainsi, dans notre évaluation, la présence de ces facteurs de risque ne semble pas être déterminante quant à la mise en place du traitement.

Etonnement, on observe qu'un nombre plus important de médecins a choisi de le traiter devant une simple asthénie (74 %), devant une prise de poids (61 %), ou encore devant des troubles du sommeil et des difficultés relationnelles au travail (26 %). Ces symptômes, très subjectifs, ne doivent pourtant pas être utilisés pour le choix thérapeutique. Mais il semblerait que les médecins généralistes soient plus sensibles aux plaintes de leurs patients qu'aux recommandations. Plusieurs médecins m'ont confié l'influence qu'exercent parfois les patients sur les choix thérapeutiques. Les malades, informés à tort par leur entourage ou sur internet, insisteraient pour recevoir une substitution, afin d'amoindrir de soi-disant symptômes.

Chez la femme souffrant d'hypothyroïdie fruste, 59 médecins de notre étude ont choisi de la traiter si une grossesse était envisagée. Ainsi, la majorité des médecins connaît les principales complications fœtales et les risques encourus par un enfant né de mère carencée en hormones thyroïdiennes.

Par contre, 71 médecins n'ont pas choisi de traiter cette patiente en dehors d'une grossesse, si elle n'avait présenté que des répercussions obstétricales, comme des fausses couches répétitives. D'ailleurs, 21 médecins seulement ont correctement répondu à ce troisième item. Ceci permet de mettre en relief un défaut de connaissance dans ce domaine, probablement du fait que les médecins généralistes sont actuellement délestés par les spécialistes des suivis de grossesse et des affections obstétricales dont souffrent leurs patientes.

3- Introduction du traitement thyroïdique chez le sujet âgé et à risque cardiovasculaire

A partir de ce cas d'école, on constate que les médecins interrogés semblent sensibilisés sur le fait que l'introduction de la lévothyroxine n'est pas dénuée de risque chez le sujet âgé et à risque cardiovasculaire. Des précautions seraient prises dans la majorité des cas. En effet, 2/3 des médecins orienteraient ces patients chez un cardiologue avant de débuter la substitution. Sur les 100 médecins interrogés, 44 seraient prêts à réaliser eux-mêmes un ECG s'ils en étaient équipé, et un peu plus d'un tiers remettraient au patient une liste de conseils en cas de survenue de douleurs thoraciques en cours de traitement. 20 médecins ont signalé qu'ils appliqueraient ces 3 principes.

Pourtant, près de la moitié des médecins serait prête à initier immédiatement une substitution par une dose élevée de lévothyroxine à 50 mcg/j et 41 médecins débuteraient, à tort, un traitement par statine pour corriger l'hypercholestérolémie. Enfin, 11 d'entre-eux mettraient en route ces deux traitements potentiellement dangereux dans ce type de situation.

4- Modalités de prescription du traitement substitutif

Le traitement par lévothyroxine est souvent «   vie ». Dans notre cas d' cole, seulement 56 médecins ont mentionné ce caractère définitif. Il existe bien entendu des formes transitoires ou curables au cours desquelles le traitement peut être arrêté, comme pour la plupart des hypothyro idies iatrogènes. Mais ce n'était manifestement pas le cas dans cet énoncé.

Notre étude révèle des difficultés concernant la titration du traitement thyro idique, comme en témoigne le nombre élevé de médecins qui ont retenus la réponse n 23. Ceci proviendrait du manque de clarté des sociétés savantes à ce sujet. L'introduction d'un traitement thyro idique semble davantage reposer sur des habitudes de prescription que sur des études cliniques.

Chez le sujet coronarien ou exposé à des troubles du rythme cardiaque, l'habitude est d'adopter une progression très lente par paliers de 12,5  g et de plusieurs semaines en fonction de son  tat. Mais aucune recommandation précise ne pourra être proposée en l'absence d'études randomisées.

Chez le sujet jeune et sans comorbidités, certains proposent de prescrire d'emblée la posologie cible pour des raisons de facilité et de coût. Dans la littérature, cette dose théorique est unanimement donnée à 1,6 µg/kg/j. Cette valeur n'était connue que par 41 % des médecins interrogés et leur choix était fortement suggéré par l'intitulé de la question. Cette méconnaissance n'est pas un hasard, cette information n'ayant pas été relayée dans les recommandations françaises de la HAS.

De nombreuses études (281) et méta-analyses (282) ont été effectuées et en raison de résultats discordants n'ont pas permis de conclure à l'intérêt de l'ajout de la triiodotyronine dans le traitement substitutif. Dans notre étude, 9 médecins sur 10 ont bien compris que cette attitude n'était pas justifiée. D'ailleurs, plusieurs médecins me confiaient lors des entretiens, demander l'avis d'un spécialiste pour les patients traités et difficiles à équilibrer.

5- Surveillance biologique au cours du traitement

Un contrôle de la TSH est fait après 3 à 6 semaines de traitement, puis toutes les 6 semaines jusqu'à normalisation du taux. Or, dans notre étude, 88 médecins ont répondu que ce contrôle devait être fait « un mois et demi » après le début du traitement. A ce propos, la TSH des patients de l'étude Orchidée était contrôlée à 48 jours en moyenne après l'introduction.

Dans cette même étude, la TSH était l'examen de référence pour la surveillance du traitement. Mais la T4L était aussi demandée dans près de 50 % des cas, bien que son dosage ne soit pas justifié en terme de suivi. Son utilité réside surtout dans les cas où l'équilibre est difficile à obtenir, mais aussi pour s'assurer d'une prise régulière de la lévothyroxine. Seulement 35 des 100 médecins de notre étude avaient connaissance de cette utilité, et 71 ne jugeaient pas utile de mesurer les antiTPO pour le suivi de l'hypothyroïdie traitée. Ce qui est conforme aux attentes.

Les besoins en lévothyroxine varient peu. Un dosage annuel est donc suffisant. Cependant, la moitié des médecins a répondu qu'un contrôle « pluri-annuel » était « absolument nécessaire » aux vues des difficultés à obtenir un bon équilibre thérapeutique. Sur ce point, des praticiens m'ont confié que la multiplication de ces examens était liée à la crainte de voir apparaître des déséquilibres chez les patients dont le Lévothyrox® avait été substitué par un générique. Avec raison, ils ont suivi les préconisations de l'AFSSAPS publiées en mai 2010, qui attirait l'attention sur ce risque et conseillait de « confirmer le maintien de l'équilibre thérapeutique par un contrôle de la TSH à 6-8 semaines de la substitution ». Ces mesures devaient être

particulièrement suivies chez les patients à risque et dans les situations où l'équilibre avait été difficile à obtenir.

D'après nos données, la majorité des médecins (86 %) savait que la mesure de la T4L ne peut être faite n'importe quand par rapport à la prise de lévothyroxine. Il est conseillé de la faire avant la prise, car la lévothyroxine absorbée peut en influencer le dosage.

Chez une femme traitée pendant la grossesse, la surveillance hormonale doit être mensuelle afin de cibler convenablement l'objectif d'une TSH strictement inférieure à 2,5 mUI/L (283). Pourtant, 82 médecins ont répondu ne réaliser ce dosage qu'au 3^{ème} mois de grossesse.

La comparaison des résultats formulés par les maîtres de stage, par rapport aux autres médecins, n'a pas montré de différence probante sur la majorité des items, sauf pour celui-ci, qui traitait du suivi du traitement (item n°7). 13 % des maîtres de stage ont correctement répondu à cet item, contre 1 % chez les autres.

6- Interactions, contre-indications et effets secondaires avec la lévothyroxine

Il est admis que ce traitement est bien toléré, d'ailleurs 71 % des médecins de notre étude en étaient convaincus. Ils avaient autant connaissance des nombreuses interactions avec la lévothyroxine et de leurs possibles conséquences. Les maîtres de stages ont été statistiquement moins performants que leurs confrères sur cette question, mais il s'agit d'un constat isolé.

82 médecins attribuaient une fatigue inhabituelle à un sous-dosage en lévothyroxine. Or, la plupart des signes de l'hypothyroïdie sont dépourvus de toute spécificité. Il en va ainsi de l'asthénie. Une étude suggère que certains de ces symptômes pourraient être dus au phénomène auto-immun et non à l'hypothyroïdie elle-même (284).

La prescription de lévothyroxine doit s'accompagner d'une information précise dès la prescription initiale sur les principales interactions avec les aliments et les médicaments. Or, peu de médecins (7 %) savaient que le café en modifiait l'absorption. Il est admis que les besoins en lévothyroxine peuvent aussi augmenter en cas d'anomalie de la sécrétion d'acide gastrique. On note que lors du traitement par un inhibiteur de la pompe à protons, les besoins en lévothyroxine augmentent (238), à l'image d'autres médicaments comme les antivitamines K et l'oestrogénothérapie (285). Mais dans notre travail, seulement 38 % des médecins en avaient connaissance.

B. Efficacité de la visite confraternelle

Nous constatons que la visite confraternelle a permis d'améliorer le score global obtenu au cas d'école de façon plus importante que dans le groupe contrôle. Le nombre moyen de bonnes réponses sur les 40 questions étant passé de 28 à 35,75/50 après l'intervention. Ainsi, on observe une progression significative des résultats sur les thèmes relatifs à la mise en route du traitement substitutif. Notamment sur les précautions préalables qui doivent être prises chez les sujets à risques cardio-vasculaires (item 4), mais aussi sur les facteurs décisionnels qui font choisir ou pas une substitution (items 2 et 3). Cette amélioration a aussi été remarquée sur les modalités de prescription de la lévothyroxine (item 6) et sur les notions d'interactions de ce produit (item 8).

En effet, les médecins semblent avoir mieux assimilé certains points après la visite. Sur les 50 médecins de ce groupe, ils sont plus nombreux à substituer les formes frustes chez les sujets à risques cardiovasculaires (+19) et chez les femmes en âge de procréer (+16). A contrario, ils ont davantage renoncé à traiter les sujets qui se disaient symptomatiques.

Les médecins semblent plus prudents lors de l'introduction du traitement, puisque 7 médecins supplémentaires demanderaient un avis cardiologique avant traitement, et 10 de plus remettraient des conseils à leurs patients en cas de survenue d'une douleur thoracique.

Les items 6 et 8 ont enregistré les plus fortes progressions dans ce groupe. Ces deux thèmes étaient les plus discutés lors des entretiens. Ainsi, les médecins considèrent à la quasi-totalité que le traitement substitutif est définitif (45 après la visite, contre 28 avant), et la posologie moyenne théorique a bien été retenue (41 contre 19). D'autre part, les médecins ont été sensibilisés aux interactions avec les IPP (+11) et avec le café (c'est la meilleure progression observée : +33).

Les items restants (1, 5 et 7) n'ont pas fait l'objet d'améliorations statistiquement significatives, bien qu'ils aient été traités de façon égale au cours des entretiens. En effet, le même nombre de médecins continue à prescrire une statine, mais ils sont moins nombreux à prescrire une dose initiale élevée de lévothyroxine chez les patients à risques (- 18).

Lorsqu'il s'agit de la fréquence du dosage de la TSH, toujours autant de médecins continueraient à la doser plusieurs fois par an. Aucun changement non plus pour les femmes enceintes traitées qui ne bénéficieraient toujours pas d'un dosage précoce en début de grossesse. Il faut noter que ce dernier point n'avait pas été évoqué, et n'était pas signalé non plus dans la fiche de synthèse.

Plus de médecins semblent avoir compris que la mesure de la TSH ne peut pas se faire n'importe quand dans la journée (+13), et que la mesure de la T4L peut être utilisée afin de s'assurer de l'observance du traitement (+14).

A propos du diagnostic (item 1), les résultats initiaux étaient plutôt bons, ce qui peut expliquer la moindre amélioration de ces résultats après la visite. Néanmoins, on constate un repli significatif de la sur-médicalisation à ce stade de la prise en charge, grâce à l'abandon par un tiers des médecins du dosage des antiTPO et par un quart d'entre-eux du dosage des antiTG dans le bilan de première intention. On constate aussi que 13 médecins supplémentaires ont su préciser la forme fruste de notre cas d'école à partir des résultats du bilan de première intention.

Ces résultats sont conformes à nos attentes. En effet, notre visite confraternelle combinée avec un retour d'informations a permis d'évaluer l'efficacité de cette méthode informative. Dans sa thèse sur la prise en charge du nodule thyroïdien, réalisée en Corse en 2010, Castellucci avait constaté un impact positif de sa visite confraternelle sur 3 des 5 thèmes qu'il avait retenus.

Dans une revue de la littérature internationale (286), 12 des 13 études qui avaient été retenues par les auteurs ont démontré l'efficacité de ce type d'intervention sur l'amélioration des pratiques courantes des médecins, versus pas d'intervention. Dans ces études, les visites étaient associées à une autre méthode (audit-retour, reminders, prospectus ...).

Plusieurs études françaises ont d'ailleurs utilisé cette méthode avec succès. Le programme Infoproximed (287), réalisé en 2005 en Bretagne, précisait que 95 % des médecins généralistes visités étaient satisfaits de la visite confraternelle. Elle avait été utilisée pour informer les prescripteurs des bonnes pratiques concernant 7 thèmes majeurs, dont la prévention des effets digestifs des AINS, l'antibiothérapie dans les otites moyennes aiguës chez l'enfant, ou encore le cholestérol et les statines. Les auteurs ont aussi souligné que le rapport coût-efficacité de cette méthode était favorable à la pérennisation d'un tel système d'information. En effet, la baisse des volumes de médicaments prescrits permettrait un retour rapide sur investissement.

Une autre étude prospective, menée en 2005 sur l'île de la Réunion (288), à propos de l'impact des visites de pairs sur l'amélioration du suivi des patients diabétiques, a démontré une amélioration significative en comparaison du groupe témoin. Surtout, 2/3 des médecins visités ont signalé qu'ils n'auraient certainement pas accepté la même démarche venant d'un visiteur de l'Assurance-Maladie.

D'autres études ont montré que cette méthode améliorait l'apprentissage des recommandations, mais pas systématiquement les pratiques. En effet, l'INSERM a montré en 2004, que ces visites permettaient d'augmenter l'utilisation des tests de dépistages rapides (TDR) dans la prise en charge des angines, mais elle n'ont pas eu d'impact sur les prescriptions d'antibiotiques (289).

Ce même constat a été observé dans une étude menée en 2000 auprès d'un grand nombre de médecins généralistes et de pédiatres des Alpes-Maritimes, sur l'utilisation rationnelle des antibiotiques chez les enfants atteints d'infections ORL (290). Les médecins s'étaient montrés satisfaits lors de cette étude. D'ailleurs, cette campagne d'information a pu être répétée sur le même modèle en 2003.

Ces résultats nous permettent d'affirmer que la visite confraternelle reste un outil efficace dans l'appropriation pratique des recommandations. Bien qu'elle ne permette pas toujours d'améliorer le service médical rendu au patient.

C. Efficacité de la fiche d'information envoyée aux médecins par courriel

Le score global des 50 médecins du groupe Gc a aussi été amélioré. Le nombre moyen de bonnes réponses sur les 40 questions étant passé de 28,12 à 33,52/50 après l'intervention.

On observe d'ailleurs, une amélioration statistiquement significative des résultats sur les items 6, 7 et 8. Les données relatives à la « sur-médicalisation » montrent aussi un net repli.

On observe que 8 des 9 questions qui ont fait l'objet de ces progressions au sein de ce groupe, l'ont été aussi dans le groupe visité.

Ces résultats sont plutôt surprenants, car la fiche d'information, envoyée seule et sans visite, semble avoir eu un impact réel sur les réponses.

A notre connaissance, aucune étude évaluant l'impact d'une telle méthode n'a été menée. Il serait intéressant de réaliser sur ce thème, un essai contrôlé utilisant 2 échantillons de médecins tirés au sort. Le premier recevrait la fiche de synthèse et pas le second. Il est pourtant difficile de penser, que les médecins acceptent de répondre une seconde fois sans avoir reçu une quelconque intervention entre-temps.

Même s'il est moins important que dans le groupe visité, cet impact n'est pas à négliger. En effet, l'utilisation de la fiche d'information semble efficace chez des médecins volontaires, plus enclins à l'utiliser. Cette méthode est moins coûteuse et produit un gain de temps très important, par rapport à une visite effectuée par un pair au cabinet du praticien.

Ces fiches d'informations peuvent être utilisées sous forme de documents papiers ou informatiques, afin d'être plus rapidement consultables lors d'une visite. Elles présentent aussi l'avantage de pouvoir être renvoyées régulièrement, comme piqûres de rappel et ainsi raviver la mémoire des destinataires. On pourrait même à l'avenir, généraliser leur utilisation en les intégrant aux logiciels-patients, sous forme de *reminders* automatisés qui permettraient une prise en charge guidée des grandes pathologies.

D.Critiques de notre enquête

1. Limites de notre étude

La méthodologie que nous avons employée peut être critiquée en plusieurs points. Il existe deux biais de sélection. Le premier concerne la constitution du pool des médecins participants qui s'était déroulée sur la base du volontariat. Ce groupe « auto-sélectionné » ne permet donc pas de généraliser notre analyse à l'ensemble des médecins généralistes des Alpes-Maritimes. D'ailleurs, les maîtres de stage étaient largement surreprésentés.

Ensuite, plus de la moitié des médecins non-visités n'ont pas répondu au second questionnaire, malgré plusieurs relances. Ces « perdus de vue » ont été exclus de notre étude. Ceci constitue un biais d'attrition. Le groupe Gc comporte donc des médecins plus impliqués et qui ont probablement permis d'obtenir de meilleurs résultats que dans la population médicale normale.

Il aurait bien sûr été souhaitable d'évaluer les médecins interrogés, à partir de leur propre pratique. L'analyse de la prise en charge de leurs patients, sous forme d'audit clinique, et non sous la forme d'un cas d'école, aurait donné un impact plus important à notre étude. Cependant, pour des raisons de faisabilité et de reproductivité, notre méthode était plus facilement réalisable.

Lors des entretiens, l'attention d'une minorité de médecins n'était pas optimale. Leur empressement ou des interruptions incessantes, notamment par des appels téléphoniques, ont probablement atténué l'impact de ma visite.

L'envoi d'un courriel contenant la fiche d'information au groupe « contrôle » ne permet pas d'évaluer la seule efficacité de la visite. Il aurait fallu créer un 3^{ème} groupe ne bénéficiant d'aucune intervention.

L'utilisation de la fiche d'information par les médecins n'a pas été évaluée. Il aurait été intéressant de demander à chaque médecin s'il l'avait consulté, et dans quelles circonstances : lors d'une visite, pour répondre au questionnaire ?

2. Intérêts et qualités de notre étude

Notre étude apparaît intéressante quant aux moyens employés pour y parvenir. D'abord par le recrutement des médecins qui s'est fait par invitations postales, puis par le nombre important de médecins visités qui a représenté une part importante dans ce travail.

Il s'agit d'un essai contrôlé mené sur des groupes d'effectifs moyens.

L'utilisation d'internet, pour la diffusion des questionnaires et la prise des rendez-vous, m'a permis de maîtriser les délais concernant l'envoi progressif des questionnaires, 4 semaines environ après chaque entretien.

L'utilisation de l'agenda en ligne a bien été perçue par les médecins, leur laissant me répondre à tout moment et leur permettant de se positionner à l'heure et à la date de leur choix pour me recevoir. L'adhésion était plutôt bonne. Ce système m'a permis d'être toujours reçu à l'heure du rendez-vous, et le créneau qui m'était imparti était globalement respecté (15 minutes). Ce délai était suffisant pour exposer tous les thèmes qui ont été abordés dans ce travail. La fiche d'information me servait de support et permettait d'échanger plus facilement avec les médecins qui se montraient généralement satisfait de cet outil d'information.

Enfin, le regroupement des questions sous forme d'items et le barème de notation mis en place ont permis une analyse plus thématique des résultats.

E. Propositions d'amélioration et perspectives concernant les modes de formations individuels et leurs impacts.

Depuis la loi HPST du 21 juillet 2009 (291), les médecins sont soumis à une obligation de « développement professionnel continu » ou DPC, dont l'un des objectifs est le perfectionnement des connaissances.

Entre les tâches administratives, l'évolution de la démographie médicale et le statut de médecin référent depuis la réforme de 2005 de l'Assurance Maladie, le médecin généraliste est confronté à une croissance de sa charge de travail, lui laissant peu de place pour une remise à niveau de ses connaissances.

Les techniques de formation mises en place jusqu'à présent sont prises en défaut. Il est essentiel de trouver des moyens modernes et novateurs afin de mettre à portée de chaque médecin des outils adéquats pour répondre à son obligation de formation continue.

Les médecins font l'objet de plusieurs types de visites dont les objectifs diffèrent.

L'industrie pharmaceutique joue un rôle non négligeable par le biais des « visiteurs médicaux » qui viennent promouvoir leurs produits auprès des médecins. Outre les objectifs commerciaux, ils mettent à leur disposition des informations actualisées. Mais la lévothyroxine n'étant plus protégée par un brevet, et sa valeur unitaire étant devenue très faible, les laboratoires concentrent leurs efforts sur de nouvelles molécules plus rentables.

L'assurance maladie mène une information ciblée des médecins selon leur activité et leur profil de prescription. Cette information s'appuie sur des données scientifiques, mais l'unique objectif de ces « délégués de l'assurance-maladie » ou DAM est d'améliorer la maîtrise des dépenses de santé.

Or, les médecins sont attachés à préserver l'indépendance de leur formation vis-à-vis de l'industrie du médicament et des objectifs chiffrés des caisses d'assurances, replaçant ainsi le patient et la qualité des soins au centre de la problématique.

De son côté, la « visite académique » a été mise en avant par l'ANAES pour son efficacité démontrée (292), puis la HAS a proposé de l'intégrer au sein des démarche d'amélioration de la qualité des soins (293). Ces interventions sont effectuées par un pair, dans le but de délivrer des informations et de diffuser les bonnes pratiques dans un cadre scientifique. Les médecins

semblent être favorable à cette méthode. Cependant, l'ANAES soulignait que la plupart des études montraient une rapide disparition de son impact à l'arrêt des visites.

A notre connaissance, aucune étude n'a cherché à déterminer la fréquence nécessaire de ces visites pour parvenir à une modification durable des pratiques professionnelles. Les interventions doivent donc être renouvelées de façon régulière et pérenne.

D'autres études ont souligné que le gain apporté par cette méthode était relativement réduit au regard des coûts qu'elle générait (294). Cette méthode semble également se heurter aux qualités de communications et de formation du visiteur.

L'association au quotidien de plusieurs de ces méthodes permettrait d'optimiser la formation des médecins. Comme l'a montré notre travail, l'utilisation des fiches d'informations diffusées par courriel semble être efficace, mais elle l'est davantage lorsque ces documents sont présentés au cours des visites. Ces visites présentant de nombreuses limites quant à leur faisabilité, on peut penser que l'utilisation seule ou associée de fiches de rappels électroniques ou de *reminders* aurait également un impact intéressant et pourrait faire partie intégrante de notre formation.

Conclusion

Les hypothyroïdies primaires sont fréquentes et les retentissements sont d'autant plus nombreux lorsqu'il s'agit d'une forme profonde et longtemps négligée. Les médecins généralistes sont en première ligne dans le dépistage, la prise en charge et le suivi de cette affection.

Nous nous sommes donc intéressés aux pratiques des médecins généralistes qui exercent dans le département des Alpes-Maritimes, afin d'en vérifier l'adéquation avec les actuelles recommandations, et notamment celles émises par la HAS en 2007 sur la prise en charge des hypothyroïdies frustes. Puis, nous avons proposé d'en améliorer les connaissances, grâce à une méthode de formation peu utilisée, la visite confraternelle. Notre principal objectif a donc été de mesurer l'impact de cette visite. Notre étude a été contrôlée face à un groupe de médecins qui n'a pas reçu de visite, mais une fiche d'information synthétisant les bonnes pratiques selon l'Evidence-Based Medicine.

Un audit clinique étant difficilement réalisable et probablement peu accepté par des médecins déjà surchargés de travail, nous avons fait cette évaluation à partir d'un questionnaire qui traitait de cas d'écoles relatifs aux principaux thèmes rencontrés lors de la prise en charge des hypothyroïdies.

Les résultats ont été traités et regroupés par items. Ce qui a permis d'identifier de nombreuses lacunes à différents niveaux de la prise en charge des hypothyroïdies. Les connaissances sont insuffisantes dans la majorité des items retenus, provoquant des prescriptions injustifiées d'examens complémentaires chez les 2/3 des médecins interrogés, ou entraînant des décisions thérapeutiques potentiellement dangereuses chez 93 % d'entre-eux.

La visite confraternelle a permis d'améliorer significativement les scores de 6 des 10 items abordés. Elle a diminué la sur-médicalisation, mais n'a pas eu d'impact sur les décisions thérapeutiques potentiellement dangereuses.

Ce qui surprend dans notre étude, c'est que nous avons mis en évidence une réelle progression des résultats dans le groupe contrôle. Ces résultats sont plutôt bons, puisque les scores de 4 des 10 items abordés ont aussi été améliorés. Ceci suggère que l'utilisation seule de la fiche d'information a aussi contribué à l'amélioration des pratiques.

Une remise à niveau des connaissances des médecins généralistes des Alpes-Maritimes sur la prise en charge des hypothyroïdies semble nécessaire. L'efficacité de la visite confraternelle, comme méthode formative, a encore été démontrée. Mais, sa généralisation se heurte à de nombreuses limites, notamment financières. D'autres méthodes peuvent être exploitées, notamment l'utilisation de fiches d'informations synthétiques qui peuvent être diffusées facilement au moyen des technologies numériques. L'impact réel de cette méthode reste à préciser, elle pourrait être utilisée conjointement à d'autres pour améliorer la prise en charge d'un bon nombre de patients.

Bibliographie

1. Béclard A, Bichat X. Œuvres complètes de Bichat : JB Baillière. Paris, 1825; p.216.
2. Paracelse (Theophrast von Hohenheim), Opera omnia medico-chemico-Chirurgica. Ed Bitiskius F. Geneve. 1658; II: 383-85.
3. Vesalius A. De humani corporis fabrica libri septem, Basileae (Basel): Ex officina Joannis Oporini, année 1543.
4. Bartholomeo Eustachi: Tabulae anatomicae. Rome, année 1783.
5. Fodéré F. Traité du goitre et du crétinisme. Bernard. Paris, 1800; p.76.
6. Coindet JF. Découverte d'un nouveau remède contre le goitre. Bibliothèque universelle, Sciences et arts, Genève, 1820; 14:190.
7. Burns A. Observations on surgical anatomy of the head. Glasgow : Warlow et Cunningham, 1824; 500.
8. Murray G R. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. Brit Med J 1891.
9. Kendall EC. Thyroxine. The Chemical catalog Company, Incorporated, 1929; p.265.
10. Lefranc G, Poirier J, Racadot J. Précis d'Histologie Humaine. Ed Masson 1980.
11. Chiamolera M, Wondisford F. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. Endocrinology 2009; 150: 1091-96.
12. Berkow R. The Merck Manual of Medical Information 1997.
13. Shupnik M, Chin W, Habener J, Ridgway E. Transcriptional regulation of the thyrotropin subunit genes by thyroid hormone. J Biol Chem 1985; 260: 2900-3.
14. Damante G, Tell G, Di Lauro R. A unique combination of transcription factors controls differentiation of thyroid cells. Prog.Nucleic Acid Res.Mol.Biol. 2001; 66: 307-56.
15. Bizhanova A, Kopp P. The Sodium-Iodide Symporter NIS and Pendrin in Iodide Homeostasis of the Thyroid. Endocrinology 2009 Mar; 150(3):1084-90.
16. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. Nature 1996; 379: 458-460.
17. Yoshida A, Taniguchi S, Hisatome I, Royaux IE, Green ED, Kohn LD et al. Pendrin is an iodide-specific apical porter responsible for iodide efflux from thyroid cells. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(7): 3356-61.
18. Rodriguez AM, Perron B, Lacroix L, Caillou B, Leblanc G, Schlumberger M et al. Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(7): 3500-3.
19. Vlaeminck-Guillem V. Structure et physiologie thyroïdiennes. Encycl. Méd. Chir. Endocrinologie-Nutrition 2003, 10-002-B; 10.
20. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. Endocr Rev 1989; 10: 232-74.
21. Hatipoglu BA, SchneiderAB. Selective endocytosis of thyroglobulin: a review of potential mechanisms for protecting newly synthesized molecules from premature degradation. Biochimie 1999; 81: 549-55.

22. Laurberg P. Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3, 5,3-triiodothyronine in thyroid secretion. *Metabolism* 1984; 33: 379–92.
23. Walter F, Boron D. Synthesis of thyroid hormones, *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*, Elsevier/Saunders 2003; 48: p.1300.
24. Leonard JL. Non-genomic actions of thyroid hormone in brain development. *Steroids* 2008; 73: 1008-12.
25. Bassett JH, Nordstrom K, Boyde A, Howell PG, Kelly S, Vennstrom B et Williams GR. Thyroid status during skeletal development determines adult bone structure and mineralization. *Mol.Endocrinol.* 2007; 21: 1893-1904.
26. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis et energy balance. *Thyroid* 1995; 5: 481-92.
27. Goldberg AL, Tischler M, DeMartino G, Griffin G. Hormonal regulation of protein degradation and synthesis in skeletal muscle. *Federation Proceedings* 1980; 39(1); 31-36.
28. Bradley SE, Frederic S, Coelho J et Réville P. The thyroid and the kidney. *Kidney International* 1974; 6: 346–65.
29. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81: 1097-142.
30. Yen PM, Ando S, Feng X, Liu Y, Maruvada P et Xia X. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Mol. Cell Endocrinol.* 2006; 246: 121-27.
31. Brent GA. Mécanismes de la maladie: La base moléculaire de l'action des hormones thyroïdiennes. *New Eng J Med* 1994; 331: 847-53.
32. Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev.* 2001; 81: 1269-304.
33. Vlaeminck-Guillem V, Wemeau JL. Physiologie et physiopathologie des récepteurs thyroïdiens : l'apport des modèles murins. *Annales d'endocrinologie* 2000 Nov; 61(5): p.440.
34. Psarra AM, Sekeris CE. Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions. *Biochim.Biophys.Acta* 2009; 1787: 431-36.
35. Klein I, Ojamaa K. Mechanisms of diseases : thyroid hormones and the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 501-9.
36. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 750–8.
37. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, Bassett JH, Williams GR. Effects of thyroid status on bone metabolism: A primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinologica.* 2005; 30: 237–46.
38. Khan A et al. Thyroid Disorders, Etiology and Prevalence. *Journal of Medical Sciences* 2002; 2: 89-94.
39. Wémeau JL . Adult Hypothyroidism. *Rev. Prat.* 2002; 423: p.52.
40. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in the community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol.* 1977; 7:481-93.
41. Vanderpump MPJ. Epidemiology of Thyroid Dysfunction - Hypothyroidism and Hyperthyroidism. *Thyroid International* 2009; 2: 3-12.
42. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.

43. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1985; 312:1085-90.
44. Hollowell JG et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb; 87(2): 489-99.
45. Valeix P et al. Statut thyroïdien et fréquences des dysthyroïdies chez les adultes inclus dans l'étude SU.VI.MAX en 1994-1995. *Annales d'Endocrinologie* 2004; 65(6); 477-88.
46. Goichot B, Schlienger JL, Grunenberger F, Pradignac A. Thyroïd hormone status and nutriment intake in the free-living elderly. Interest of reverse triiodothyronine assessment. *Eur J Clin Endocrinol* 1994; 130: 244-52.
47. Gussekloo J, Vanexel E, De Craen AJM, Meinders AE, Frolich M. Thyroïd status, disability and cognitive function and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-9.
48. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroidstimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *J Intern Med* 2006; 260: 53-61.
49. Vanderpump MP et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 Jul; 43(1): 55-68.
50. Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe J et Staub JJ. Impaired Action of Thyroid Hormone Associated with Smoking in Women with Hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 964-69.
51. Steinmetz J, Spyskerelle Y, Fournier B, De Talance N, Giordanella JP. Évolution à trois ans de 97 cas d'hypothyroïdie fruste: suivi d'une cohorte de femmes de 45 à 70 ans examinées dans les centres d'examens de santé. *Ann Endocrinol* 2002; 63: 505-10.
52. Weetman AP. Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ* 1997; 314(7088): 1175-8.
53. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch. Intern. Med* 1985; 145: 1386-90.
54. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Meta* 2002 Jul; 87(7): 3221-6.
55. DIEZ JJ, IGLESIAS P. Spontaneous subclinical hypothyroïdism in patients older than 55 years : an analysis of natural course and risk factors for the development of overt hypothyroïdism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4890-7.
56. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 839-47.
57. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the edarly: microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987; 258: 209-13.
58. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, Young JA. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969; 38: 255-66.

59. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-6.
60. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997; 12: 544-50.
61. Garber JR et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Thyroid and Endocrine Practice. Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012 Sep; 11: 1-207.
62. Lindeman RD, Schade DS, Larve A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 48: 793-9.
63. Birkent H, Karacalioglu O, Merati AL, Akcam T, Gerek M. Prospective study of the impact of thyroid hormone replacement on objective voice parameters. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117: 523-27.
64. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137(14): 904-14.
65. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Rrbilen E, Yildiz O et al. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004; 95:135-43.
66. Kosar F, Sahin I, Turan N, Topal E, Aksoy Y, Taskapan C. Evaluation of right and left ventricular function using pulsed-wave tissue. Doppler echography in patients with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:704-10.
67. Fabrizio AL, Vitantonio DB, Enrica T, Andrea DC, Fabio M, Lucia A et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 3-9.
68. Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q. J. Med. J.* 1985; 57; 857-65.
69. Owen PJD, Rajiv C, Vireneanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 32(91): 2126-32.
70. Vinzio S, Trinh A, Schlienger JL, Goichot B. Répercussions cardiaques des dysthyroïdies frustes. Données expérimentales, cliniques et épidémiologiques. *Presse Méd* 2005; 34: 1161-4.
71. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24: 1-13.
72. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2438-44.
73. DAGRE AG, LEFAKIS JP, Protogerou AD, Pouridas GN et al. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol* 2006; 114(3): 332-8.
74. Faber J, Peterson L, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 319-24.
75. Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis : prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2): 529-37.

76. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism : a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-106.
77. Fatourehchi V, Schryver PG, Lankarani M, Vaness DJ, Long KH, Klee GG. Increased prevalence of mildly elevated serum TSH levels in patients with coronary heart disease compared to controls. 12th Int Thyroid Congress Kyoto, 22- 27 octobre 2000; p.347.
78. Walsch JP, Bremmer AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedham PJ, Feedema P et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 670-5.
79. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
80. Lindeman RD, Schade DS, Larve A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 48: 793-9.
81. Rodondi N, Newman AR, Vittinehof E, De Reckeneire N, Satterfield S, Harris TB et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. *Arch Int Med* 2005; 165: 2460-6.
82. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Muller LH, Burke GL et al. Thyroid status, cardiovascular risk and mortality in older adult. *JAMA* 2006; 295: 1033-44.
83. Aujesky D, Bauer DS, Cornuz J, Rodondi N, Vittinghoff E. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a metaanalysis. *Am J Med* 2006; 119: 541-51.
84. Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Burgi M. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease ? *Br Heart J* 1981; 46: 202-6.
85. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-70.
86. Jayme JJ, Ladenson PW. Subclinical thyroid dysfunction in the elderly. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 79-86.
87. Wells BJ, Hueston WJ. Are thyroid peroxidase antibodies associated with cardiovascular disease risk in patients with subclinical hypothyroidism ? *Clin Endocrinol* 2005; 62: 580-4.
88. de Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, De Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 121-26.
89. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
90. Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3421-4.
91. Kahaly GJ, Dillman WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005; 26: 704-28.

92. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2: 351-5.
93. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 981-4.
94. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population based study. *Am J Med* 1998; 104: 546-51.
95. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JL, Blokstra A, Sreft AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middleaged men and women: a need for case-binding ? *Clin Endocrinol* 1999; 50: 217-20.
96. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 964-9.
97. Jaeshke R, Guyatt G, Cook D, Harper S, Gerstein HC. Spectrum of quality of life impairment in hypothyroidism. *Quality of Life Res* 1994; 3: 323-7.
98. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Getinay P, Ozen C, Tokatioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res* 2006; 37: 133-9.
99. Grabe HJ, Völzke H, Lüdemann J, Wolff B, Schwahn C, John U. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 112(4): 286-93.
100. Engum A, Bjoro T, Mykletun A, Dahl A. An association between depression, anxiety and thyroid function. A clinical fact or an artefact ? *Act Psychiatr Scand* 2002; 106: 27-34.
101. Haggerty JJ, Garbutt JC, Evans DL et al. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1990; 20: 193-208;.
102. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, Vesctni F, Cerutti R, Zoli M et al. Health related quality of life in patients with thyroid disorders. *Quality of Life Res* 2004; 13: 45-54.
103. Razvi J, Ingoe LE, Mc Millan CV, Weaver JU. Health status in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 713-7.
104. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Punni E, Luisi M, Baschieri LS. Neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993 Mai; 71(5): 367-71.
105. Manciet G, Dartigues JF, Descamps A, Barbergergateau P, Letenneur L, Latapie MJ et al. The PAQUID survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the Southwest of France. *Age Ageing* 1995; 24: 235-41.
106. Haggerty JJ, Prange AJ. Borderline hypothyroidism and depression. *Ann Rev Med* 1995; 46: 37-46.
107. Ordas DM, Labbate LA. Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major depression or dysthymia ? *Ann Clin Psychiatr* 1995; 7: 161-5.
108. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, Cantalmessa L. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Bio Psychiat* 1997; 21: 925-35.
109. Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, De Kosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 714-25.

110. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP et al. FMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006.
111. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002; 58: 1005-61.
112. Harris B, Oretti R, Lazarus J, Parkes A, John R, Richards C, Newcombe R, Hall R. Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 327-30.
113. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1533-38.
114. Lambert EH, Underdahl LO, Beckett S, Mederos LO. A study of the ankle jerk in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1951; 11: 1186-1205.
115. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Mancina L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3315-8.
116. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferrannini E. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 237-42.
117. Kaminsky et al. Energetic metabolism in hypothyroid skeletal muscle, as studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 124-9.
118. Hekimsoy Z, Oktem JK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2005; 31: 171-5.
119. Klein I, Mantell P, Parker M, Levey GS. Resolution of abnormal muscle enzyme studies in hypothyroidism. *Am J Med Sci* 1980; 279: 159-62.
120. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Shapiro MS, Tripto-Shkolnik L, Katz B, Weiss E, Shenkman L. Cardiac troponin T is not increased in patients with hypothyroidism. *Intern Med J* 2009; 39: 117-20.
121. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Kinetics of trabecular bone resorption and formation in hypothyroidism: evidence for a positive balance per remodeling cycle. *Bone* 1986; 7: 101-8.
122. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun EJ et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Arch Med Res* 2006; 37: 511-6.
123. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RN, Figenschau Y, Jorde R. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: The Tromso study. *Thyroid*. 2008; 18: 1147-55.
124. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 582-7.
125. Morris MS. The association between thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American. *Bone* 2007; 40: 1128-34.
126. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.

127. Hammami S, Hamzaoui A, Chalbi F, Hassine M. L'anémie au cours de l'hypothyroïdie (étude de 100 cas). *L'Eurobiologiste* 2004; 272: 1-5.
128. Hofbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 1-7.
129. Dalton RG, Dewar MS, Savidge GF et al. Hypothyroidism as a cause of acquired von Willebrand's disease. *Lancet* 1987; 1: 1007-9.
130. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y et al. Change in von Willebrand factor and carotid intima-media thickness in hypothyroid patients with normal thyroid function after levothyroxine replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 125-31.
131. Myrup B, Bregengard C, Faber J. Primary haemostasis in thyroid disease. *J Intern Med* 1995; 238: 59-63.
132. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 732-7.
133. Berglund J et al. The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radiiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmö during the period 1970-1974. *J Intern Med* 1991; 229: 435-42.
134. Donnelly MJ, O'Meara N, O'Dwyer TP. Thyroid dysfunction following combined therapy for laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995; 20: 254-7.
135. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, Castelli W, Bacharach P. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 1989; 261: 2653-5.
136. Lauberg P, Andersen S, BulowPedersen I, Carle A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005; 22: 23-38.
137. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, de Krijger RR, Sleijfer S, Leijten F, Danser AH. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct; 96(10): 3087-94.
138. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, Morgan JA, Dychter SS, Larsen PR, Demetri GD, Alexander EK. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 660-64.
139. Wolff J, Chaikoff IL, Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *Journal of Biological Chemistry* 1948; 174: 555-64.
140. Braverman LE, Vagenakis AG, Wang CA, Maloof F, Ingbar SH. Studies on the pathogenesis of iodide myxedema. *Trans Assoc Am Physicians* 1971; 84:130-8.
141. Wemeau JL, Lejeune P, Devemy F, Steinling M, Petit S, Venel H et al. Mécanismes des dysfonctions thyroïdiennes liées à l'amiodarone. Implications sur leur pronostic et les choix thérapeutiques. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1995; (36): 131-3.
142. Unger J, Lambert M, Jonckheer MH, Denayer Ph. Amiodarone and the thyroid: pharmacological, toxic and therapeutic effects. *J Intern Med* 1993; 233: 435-43.
143. Lambert MJ, Burger AG, Galeazzi RL, Engler D. Are selective increase in serum thyroxine (T4) due to iodinated inhibitors of T4 monodeiodination indicative of hypothyroidism ? *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 1058-65.

144. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Beraud T, Valloton M. Effets of amiodarone on serum T3, rT3, T4 and TSH. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58: 255-9.
145. Franklyn JA, Gammage MD, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone effects on anterior pituitary hormone gene expression. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987 Sep; 27(3): 373-82.
146. Sauter N, Atkins M, Mier J, Lechan R. Transient thyrotoxicosis and persistent hypothyroidism due to acute auto-immune thyroiditis after interleukin 2 and interferon alpha therapy for metastatic carcinoma: a case report. *Am. J. Med* 1992; 92: 441-4.
147. Lisker-Melman M, Di Bisceglie A, Usala S, Weintraub B, Murray L, Hoofnagle J. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. *Gastroenterology* 1992; 102: 2155-60.
148. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens RD, Hayward JL. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet* 1985 May 18; 1(8438): 1166.
149. Preziati D, La Rosa L, Covini G, Marcelli R, Rescilli S, Persani L et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol.* 1995; 132(5): 587-93.
150. Mattitssen V, De Mulder P, Van Liessum P, Cortens F, Francks C, Wagener D. Hypothyroidism and goiter in a patient during treatment with interleukin 2. *Cancer* 1990 Jun; 65(12): 2686-8.
151. Taniguchi Y, Murakami T, Nakanishi K, Tamai M, Matsuura B, Masumoto T, Onji M et al. Two cases of hypothyroidism associated with alpha interferon therapy. *Int. Med.* 1992; 31: 373-6.
152. Schou M, Amdisen A, Jensen S, Olsen T. Occurrence of goiter during lithium treatment. *Br Med J.* 1968; 3: 710-3.
153. Bennie EH, Lazarus JH. Lithium-induced thyroid dysfunction. *Lancet.* 1972 Jul 1; 2(7766): 44-5.
154. Emerson CH, Dysno WL, Utiger RD. Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving lithium carbonate. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36(2): 338-46.
155. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 249-55.
156. Ozpoyras N, Tamam L, Kulan E. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients. *Adv Ther* 2002; 19: 176-84.
157. Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord.* 2005; 87: 313-7.
158. Johnson AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism: prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 336-9.
159. Roti E, Emerson CH. Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 3-5.
160. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 10-6.
161. Nikolai TF, Turney SL, Roberts RC. Postpartum lymphocytic thyroiditis: prevalence, clinical course, and long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 221-4.

162. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev.* 2001; 22: 605-30.
163. AZIZI F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical post partum thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 367-71.
164. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract.*1997; 47: 305-8.
165. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 71-5.
166. Browne-Martin K, Emerson CH. Postpartum thyroid dysfunction. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40: 90-101.
167. Andersson M, de Benoist B, Delange F. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1606-11.
168. WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. WHO publ. Geneva 1996; 1-9.
169. Yen PM. Molecular basis of resistance to thyroid hormone. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14: 327–33.
170. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, Romoli L, Boldrichini B, Vigone MC et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of non autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2549-55.
171. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ* 1996; 313(7056): 539–44. .
172. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004; 140(2): 128-41.
173. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, Mc Dermott MF. Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005; 90(1): 581-7 .
174. American College of Physicians. Clinical guidelines part 1. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 129(2): 141-3.
175. Canadian Task Force on the periodic health examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Canada Communication Group. Ottawa 1994; 611-8.
176. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008; 29: 697-725.
177. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-5.
178. Helfand K. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence of US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 128-41;.

179. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Savin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnostic and management JAMA 2004; 291: 228-38.
180. Payami H, Joe S, Thomson G. Autoimmune thyroid disease in type I diabetic families. Genet Epidemiol 1989; 6: 137-41.
181. Torfs CP, King MC, Huey B, Malmgren J, Grumet FC. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet 1986; 38: 170-87.
182. Heward J, Gough SC. Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease. Clin Sci (Lond) 1997; 93: 479-91.
183. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, Smith DB. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 103: 10-3.
184. Hennessey JV, Jackson I. The interface between thyroid hormones and psychiatry. Endocrinologist 1996; 6: 214-23.
185. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev 2001; 22: 240-54.
186. Burrow GN, Burke WR, Himmelhoch JM, Spencer RP, Hershman JM. Effect of lithium on thyroid function. J Clin Endocrinol Metab 1971; 32: 647-52.
187. Emerson CH, Dysno WL, Utiger RD. Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving lithium carbonate. J Clin Endocrinol Metab 1973; 36: 338-46.
188. Tudhope GR, Wilson GM. Deficiency of vitamin B12 in hypothyroidism. Lancet 1962; 1: 703-6.
189. Stagnaro-Green A. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2004; 18(2): 303-16.
190. Wong ET, Bradley SG, Schultz AL. Elevations of thyroid-stimulating hormone during acute nonthyroidal illness. Arch Intern Med 1981; 141: 873-5.
191. Kaplan MM, Larsen PR, Crantz FR, Dzau VJ, Rossing TH, Haddow JE. Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. Am J Med 1982; 72: 9-16.
192. Garber JR et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012 Sep 11: 1-207.
193. Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. Thyroid 2005; 15: 1035-9.
194. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 58(2): 138-40.
195. Andersen S, Pedersen KM, Brunn NH, Lauberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: A clue to understanding subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 1068-72.
196. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 265-89.

197. Spencer CA, Bertoglio LM, Kazaposyan M. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method difference on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5566-75.
198. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 106-9.
199. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977; 26: 1-8.
200. Rosenbaum RL, Barzel US. Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. *Ann Intern Med* 1982; 96: 53-5.
201. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid* 2011; 21: 821-7.
202. Santini F et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(1): 124-7.
203. Hennessey JV, Evaul JE, Tseng YC, Burman KD, Wartofsky L. L-thyroxine dosage: a reevaluation of therapy with contemporary preparations. *Ann Intern Med* 1986; 105: 11-5.
204. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med*. 1987; 316(13): 764-70.
205. Cunningham JJ, Barzel US. Lean body mass is a predictor of the daily requirement for thyroid hormone in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 204-7.
206. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge - Recommandation professionnelle. Avril 2007. HAS.
207. Pearce E, Farwell A, Lewis E. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003; 348(26): 2646-55.
208. Commission de la transparence. Avis du 10 mars 2010. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 9 avril 2005 (JO du 20 mai 2005) : Levothyrox. HAS.
209. Keating FR, Parkin TW, Selby JB, Dickinson LS. Treatment of heart disease associated with myxedema. *Prog Cardiovasc Dis* 1961; 3: 364-81.
210. Drucker DJ, Burrow GN. Cardiovascular surgery in the hypothyroid patient. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1585-7.
211. Meier C et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(10): 4860-6. .
212. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Melo BA, Buescu A, Costa AJ, Vaisman M. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res* 2008; 40: 50-5.
213. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased allcause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid*. 2011; 21(8): 837-43.

214. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Metaanalysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832-45.
215. Ruzicka JJ, Spackova N, Hejddukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul* 2002; 36: 115-22.
216. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance ? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 439-43.
217. Turhan S, Tulunay C, Cin MO, Gursay A. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave time Doppler imaging. *Endocr Metab* 2006; 91: 3490-3. .
218. Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, Culha C, Cakal E, Aral Y. The effect of Lthyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 897-903.
219. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3731-7.
220. Dardano A, Caraccio N, Monzani F. Evaluation of endothelial function in subclinical thyroid dysfunction. *Thyroid* 2006; 16: 200-1.
221. Hamano K, Inoue M. Increased risk for atherosclerosis estimated by wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment. *Endoc J* 2005; 52: 95-101.
222. Dardano A, Monzani F. Thyroid function and carotid artery intima-media thickness. *Circ J* 2007; 71: 993-7.
223. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD, Bairaktari ET, Tsironis LD, Tsatsoulis A. Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2003; 13(4): 365-9.
224. Guyatt G, Jaeschke R, Gerstein H. Does treatment with L-thyroxine influences health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism ? *J Gen Intern Med* 1996; 11: 744-9.
225. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 145-53.
226. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-52.
227. Abdulrahman RM, Delgado V, Hoftijzer HC, Ng AC, Ewe SH, Marsan NA et al. Both exogenous subclinical hyperthyroidism and short-term overt hypothyroidism affect myocardial strain in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011; 21(5): 471-6.
228. Christ-Crain H, Beat M, Guglielmetti M, Kreanzlin M, Meier C, Staub JJ. Restoration of euthyroidism accelerate bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2004; 15: 209-16.

229. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-89.
230. Crook M, Dore CJ, Freedman DB, Lump BJ, Kong WM, Sheikh MH et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112: 348-54.
231. Brajkovich IE, Mashiter K, Joplin GF, Cassar J. Serum T4, T3, and TSH levels in primary hypothyroidism during replacement therapy with thyroxine. *Metabolism* 1983; 32: 745-7.
232. Gabrilove JL, Ludwig AW. The histogenesis of myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 925-32.
233. Boevig A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, Amaral de Carvalho G. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid* 2011; 21: 355-60.
234. Lamson MJ, Pamplin CL, Rolleri RL, Klein I. Quantitation of a substantial reduction in levothyroxine (T4) reduction by food. *Thyroid* 2004; 14: 876-9.
235. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3905-12.
236. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1996-2003.
237. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim PJ. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract* 2007; 13: 345-9.
238. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L. L- Thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 465-9.
239. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2008; 18: 303-8.
240. Ain KB, Pucino F, Shiver TM, Banks SM. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid* 1993; 3: 81-5.
241. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. October 2011; 21(10): 1081-125.
242. GLINOER D. Regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18(3): 404-33.
243. Brown RS, Faix JD, Haddow JE, Hermos RJ, Klein RS, Pulkkinen A et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 36: 41-6.
244. Haddow JE, Allan WC, Palomaki GE, William JR, Michel ML, Hermos RJ et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127-30.
245. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239-45.
246. Galan P, Hercberg S, Pelletier B, Preziosi P, Valeix P, Zaretska M. Iodine deficiency in France. *Lancet* 1999; 354: 596-7.

247. Grun JP, Glinoe D, Kinthaert J, Rihai M. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197-204.
248. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, Donkers MM, Komproe IH, van Son MM, Vader HL. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development ? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3561-6.
249. Haddow JE, Klein RZ, Meter RA, Mitchel ML, Sargent JD, Waisbren SE et al. Iodine sufficiency and measurements of thyroid function in maternal hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 612-6.
250. Caron P, Glinoe D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau JL. Statut iodé en France. Apport iodé des femmes enceintes et allaitant. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006; 67: 281-6.
251. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 108-12.
252. Klein RZ, Mitchel ML. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 45-8. : s.n.
253. Haddow JE, Hermos RJ, Allan WC, Palomaki GE, Michel ML, Williams JR et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127-30.
254. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239-45.
255. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264: 1422-25.
256. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 920-4.
257. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587-91.
258. Kim CH, Kang SP et al. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2011; 95: 1650-4.
259. Alcaras G, Garcia A, Abalovich M, Gutierrez S, Maccallini G, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-8.
260. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia ? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975-87.
261. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep; 95(9): 4227-34.
262. Teng W, Shan Z. 2011 Pregnancy and thyroid diseases in China. *Thyroid* 2011; 21: 1053-5. .

263. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(9): 4227-34.
264. Contempre B, Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768-77.
265. Allan WC, Gagnon J, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-55.
266. Oken E, Braverman LE, Platek D, Mitchell ML, Lee SL, Pearce EN. Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 497-503.
267. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 Feb; 50(2): 149-55.
268. Glinoe D, Poppe K. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Human Reprod update* 2003; 9: 149-61.
269. Delucca A, Deluggi I, Gentili L, Oberhofer R, Paganini C, Radetti G. Psychomotor and audiological assessment of infants born to mothers with subclinical thyroid dysfunction in early pregnancy. *Minerva Pediatrics* 2000; 12: 691-8.
270. Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstetr Gynecol Surv* 2006; 61: 415-20.
271. Garber JR et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. 2003.
272. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid disease in pregnancy. *ACOG Practice Bulletin* 2002; 37: 709-18.
273. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489-96.
274. Byrd EW, Casey BM, Dashe DS, Leveno KO, Wells CE et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific references range. *Obstet gynecol* 2005; 106: 753-7.
275. Haines AL, Mussey RD. Certain menstrual disturbances associated with low basal metabolic rates without myxedema. *JAMA* 1935; 105: 557-60.
276. Goldsmith RE, Sturgis SH, Lerman J, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952; 12: 846-55.
277. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241-9.
278. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990; 323: 91-6.
279. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3234-41.

280. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 979-84. Fumarola A, Calvanese A, D'Armiento M. Iodine intake in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 147-8. : s.n.
281. Nygaard B, Jensen EB, Kvetny J et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 895-902.
282. Grozinsky-Glasberg S, Fraser AJ et al. Thyroxine-Triiodothyronine Combination Therapy Versus Thyroxine Monotherapy for Clinical Hypothyroidism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2592-9.
283. Abalovitch M, Amino M, Barbour LA et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practical guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1-47.
284. Ott J, Promberger R, Kober F et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism : a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid* 2011; 21: 161-7.
285. Arafah B M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1743-9.
286. Thomson MA, O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Harve EL et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes (Review). *Cochrane database of systematic review* 1997; Issue 4.
287. Bataillon R, Locquet C, Lenéel C, Lenéel H, Humbert C, Hascouët JY. Visite médicale académique : le programme Infoproximed de la région Bretagne. *Rev Prat Med Gen.* 2005;19:1240-2.
288. Franco JM, De Chazournes P, Falcoff H. Impact des visites de pairs. Étude randomisée à l'île de la Réunion sur l'amélioration du suivi des patients diabétiques. *Rev Prat Med Gen.* 2005;19:164-8.
289. Kerneis S, Garcia A, Blanchon T, Dorléans Y, Grandin L, Lefrançois R et al. Angines. Les visites confraternelles permettent-elles d'améliorer la prise en charge ? Résultats d'un essai randomisé en médecine générale. Réseau Sentinelles, Inserm 2004.
290. Carbon C, Guillemot D, Paicheler G, Feroni I, Lamar L et al. Pour une utilisation prudente des antibiotiques chez l'enfant. Rapport d'évaluation GEPIE, Alpes Maritimes, 2002; p.50.
291. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.
292. Durieux P, Ravaud P, Dosquet P. Efficacité des méthodes de mise en oeuvre des recommandations médicales. Service des recommandations et références professionnelles. Paris: ANAES; 2000.
293. HAS. Une démarche d'amélioration de la qualité : la visite académique. Service d'évaluation des pratiques professionnelles Paris: HAS; 2006.
294. Salanave B, Bertin N, Vernay M, et al. Evaluation de l'impact de visites confraternelles avec ou sans examen conjoint sur le comportement des malades hypertendus exonérés du ticket modérateur. *Rev. Pratiques et organisation des soins* 2008; 39(2): 87-94.

Annexes

Annexe 1 : Courrier d'invitation à l'étude

Cher (futur) confrère,

Interne à Nice, je prépare actuellement ma thèse de Médecine Générale sur la prise en charge de l'hypothyroïdie (sous la direction du Pr SADOUL JL, endocrinologue). Cette étude permettra de dresser un état des lieux et d'évaluer l'impact d'une visite confraternelle d'information autour de ce thème. Conscient du peu de temps que vous pourrez m'accorder, j'irai à l'essentiel.

Au cours de cette étude, je vous demanderai :

- 1) De répondre à un questionnaire en ligne qui s'articule autour d'un cas-clinique. Durée : 10 minutes.
- 2) De me recevoir (à votre cabinet et selon vos disponibilités) pour une visite confraternelle d'information, au cours de laquelle je vous remettrai une fiche de synthèse, résumant les principales recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de l'hypothyroïdie (dépistage, diagnostic, indications thérapeutiques, traitements, suivis et éducation du patient). Durée : 15 minutes.
- 3) De répondre de nouveau au même questionnaire (toujours en ligne), afin d'évaluer l'impact de mon intervention. Durée 10 minutes.

Il est évident que j'utiliserai vos réponses de manière anonyme.

Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous suffit simplement de **me retourner le courrier ci-joint dans l'enveloppe préaffranchie, avec votre adresse e-mail**, afin de vous envoyer le questionnaire.

Vous remerciant par avance et me tenant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, je vous prie d'accepter mes sentiments les meilleurs.

Brice GOUSTARD

Annexe 2 : Questionnaire

Thèse de Médecine

Brice GOUSTARD, Interne en DES de Médecine Générale

Merci d'avoir accepté de participer à mon travail de Thèse. Il s'agit pour le moment de répondre aux questions suivantes.

Il s'agit d'une femme âgée de 33 ans, vendeuse dans une grande surface, sans autre antécédent qu'une grossesse sans problème il y a 5 ans.

Lors d'une visite de Médecine du Travail il lui a été conseillé de consulter son Médecin Généraliste en raison de la découverte d'un nodule thyroïdien à la palpation.

Vous l'aviez alors reçue et fait pratiquer une échographie de la thyroïde et un dosage de TSH.

Elle revient vous voir avec ses résultats :

Echographie : thyroïde de volume normal (15 ml), le parenchyme est très discrètement hétérogène, sans nodule individualisable.

TSH : 5,28 mUI/L (N : 0,35 – 4,1).

Parmi les attitudes suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) que vous allez avoir très certainement ?

(Cochez la ou les réponses qui vous conviennent)

Détermination du taux de T3-libre lors du prochain contrôle thyroïdien.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Simple contrôle clinique dans environ 3 mois.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recherche d'anticorps anti-thyroperoxydase lors du prochain contrôle thyroïdien.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prescription de 25 µg de lévothyroxine, augmentée à 50 dans 1 mois et 75 dans 2 mois.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Détermination du taux de T4-libre dans 1 mois	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Détermination du taux de TSH dans environ 1 mois.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Détermination du taux de Thyroglobuline lors du prochain contrôle thyroïdien.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contrôle du taux de TSH dans 3 à 6 mois.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recherche d'anticorps anti-thyroglobuline lors du prochain contrôle thyroïdien.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Plus tard, vous avez devant vous cette patiente asymptomatique avec les résultats d'analyse suivants :

TSH : 6,1 mUI/L (N : 0,35 – 4,1)

T4-libre : 13,4 pmol/l (N : 8,2 – 21)

Comment définissez vous cette situation clinico-biologique ?

hTFruste

Parmi les situations suivantes, quelles sont celles qui influeraient sur votre décision de traiter ou de ne pas traiter cette patiente ?

(Cochez la ou les réponses qui vous conviennent)

La patiente signale une asthénie, tout particulièrement le matin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est à 656 U/l (N < 40 U/l)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
L'IMC de la patiente est à 23,4 et elle se plaint d'une prise de 3 kg depuis quelques mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cette patiente fume (25 paquets-années) et son LDL cholestérol est à 1,85 g/l	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Depuis la grossesse, la patiente a eu 2 fausses-couches spontanées	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Une grossesse est envisagée	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
La patiente attribue à sa thyroïde ses réveils nocturnes et ses difficultés relationnelles au travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si à présent il s'agissait d'une patiente âgée de 69 ans avec un taux de TSH à 14,6 mUI/l, contrôlé à 15,7 mUI/l, et un taux de T4 libre à 8,2 pmol/l contrôlé à 7,9 pmol/l; sevrée récemment d'un tabagisme ancien avec un antécédent d'AIT l'an passé et un taux de Cholestérol LDL, sans traitement, à 1,85 g/l, quelles seraient parmi les attitudes suivantes celles que vous auriez très certainement ?

(Cochez la ou les réponses qui vous conviennent)

Mise en route d'un traitement par une statine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mise en route d'un traitement par Lévothyroxine à la dose de départ de 50 µg par jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réaliser un ECG, puisque vous êtes équipé du matériel nécessaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Remise à la patiente d'une lettre pour consulter un cardiologue avant le début de la substitution par Lévothyroxine	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Remise à la patiente d'une liste de conseils si des douleurs thoraciques survenaient en cours de traitement	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Finalement, l'indication de traiter la jeune patiente se confirme.

Parmi les prescriptions ou remarques suivantes, quelles sont celles qui vous paraissent appropriées ?

(Cochez la ou les réponses qui vous conviennent)

Prescription de 12,5 µg de Lévothyroxine, augmentée de 12,5 tous les mois pour atteindre 75 µg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La posologie moyenne théorique de Lévothyroxine est d'environ 1,6 µg/kg de poids.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Le contrôle du taux de TSH doit être fait un mois et demi après le début du traitement.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
La prise de sang pour la mesure du taux de TSH peut se faire n'importe quand dans la journée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La prise d'inhibiteur de la pompe à proton peut diminuer l'absorption de la Lévothyroxine.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'adjonction d'une petite dose de Triiodothyronine (T3) permet le plus souvent d'obtenir un « meilleur équilibre thyroïdien ».	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La mesure du taux de T4 libre peut être utile pour s'assurer d'une prise régulière de la Lévothyroxine.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
En cas de mesure du taux de T4 libre, peu importe si la Lévothyroxine a été prise ou non avant le prélèvement sanguin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La mesure du taux d'anticorps anti thyroperoxydase est utile lors de la surveillance de l'évolution de cette maladie lorsqu'elle est trait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Parmi les explications suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) que vous allez donner à cette patiente ?

Sauf avis contraire ce traitement est définitif.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Le café modifie l'absorption de la Lévothyroxine.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Une fatigue inhabituelle témoigne très certainement d'une posologie insuffisante de Lévothyroxine.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La Lévothyroxine fait volontiers prendre quelques kg.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ce médicament est très rarement mal toléré et les allergies sont encore plus rares.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Les interactions médicamenteuses avec la Lévothyroxine sont rares et sans conséquence.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un contrôle sanguin pluri-annuel est absolument nécessaire du fait des difficultés habituelles à obtenir un bon équilibre thérapeutique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si une grossesse survenait, il conviendrait de faire un dosage sanguin au 3ème mois de grossesse.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'allaitement maternel est contre-indiqué chez une mère prenant de la Lévothyroxine.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Encore MERCI pour le temps que vous avez consacré à ce questionnaire.

HYPOTHYROIDIES PRIMAIRES (ou Périphériques)

Définition

Déficit en hormones thyroïdiennes (LT3 et LT4), par atteinte primitive de la glande thyroïde (la TSH est élevée).

Epidémiologie

C'est une affection qui touche surtout les femmes après 50 ans⁽¹⁾.
Prévalence : environ 2% de la population
Incidence : 0,3% des femmes adultes
Sex Ratio : 3 à 10 Femmes / 1 Homme ⁽²⁾

Sujets à Risques d'Hypothyroïdie

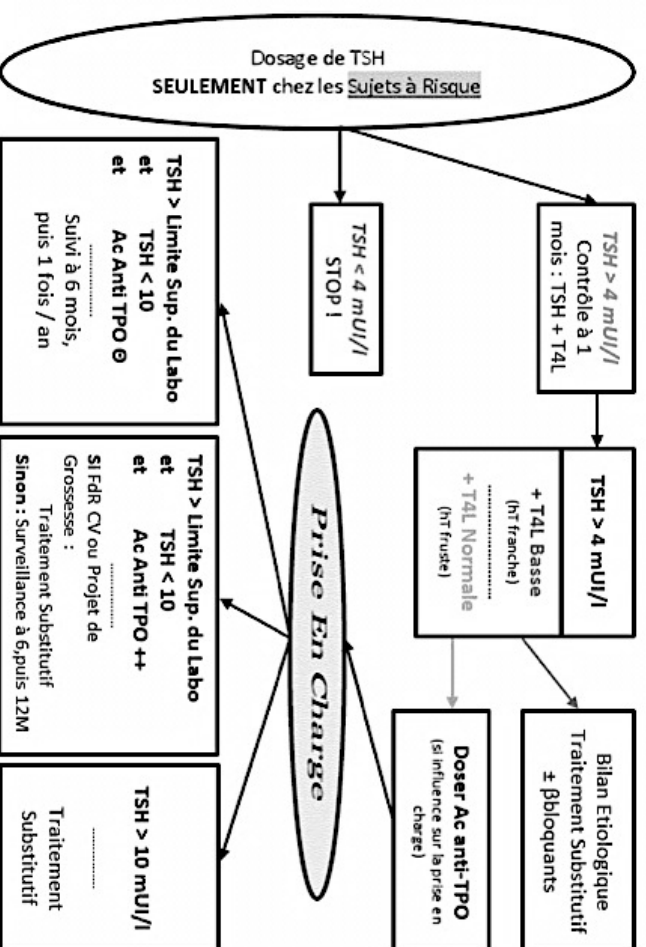
Signes Cliniques Evocateurs	Signes Biologiques
Signes Généraux :	Hypercholestérolémie
Prise de poids	Anémie souvent macrocytaire
Frilosité, Constipation	Hyponatémie de dilution
Signes Cutanéomuqueux :	CPK élevés
Myxoedème (spécifique des HT primaires)	Antécédents
Peau sèche, Dépilation	Thyroïdiens
Sd d'Apnée du Sommeil	Auto-immunité
Ronflement, MacroglOSSie	Irradiation Cervicale
Troubles Neuropsychiques :	Traitements à Risques (surcharges iodées)
Syndrome de préssif	Amiodarone
Syndrome du canal carpien	et autres surcharges iodées
Crampes musculaires et myalgies	Lithium
Signes Cardio-Vasculaires :	Interféron - Cytokines
Bradycardie, Péricardite	Chimiothérapies ciblées (Ex Sunitinib)
ECG : R-voltage, ischémie possible	Présence d'un Goitre (orienté sur l'étiologie)

Etiologies

Thyroïdites Dysimmunitaires	Iatrogénies
Hashimoto (avec ou sans goitre) :	Médicamenteuses :
Thyroïde ferme, hypoéchogénicité diffuse ou en plage, anti TPO ++	Amiodarone ++
Post-Partum :	Lithium
5 % des Grossesses, signes peu spécifiques, anti TPO ++, récidive si autre grossesse	Interféron
Les Raretés	ATS
De Quervain qui évolue vers hypot	Non Médicamenteuses :
Troubles de l'Hormonosynthèse	Radiothérapie cervicale (Ex VADS, Hodgkin...)
	IR
	Radiation
	Thyroïdectomie
	Ectopies
	Hypoplasies

Anti-TPO = Anticorps anti-thyroperoxydase (c'est l'Ag majeur de l'auto-immunité thyroïdienne)

Stratégie de Diagnostic et de Prise en Charge (3)



Annexe 4 : Fiche d'information Verso

Le Traitement Substitutif (3) et (4)

Lévothyroxine = analogue de synthèse de la L-Thyroxine. Demi-vie plasmatique = 6-7 jours.

Objectif = retour à une TSH < 2,5 mU/L.

Adjonction de Liotyrosine (analogue de la Triiodothyronine) possible, mais n'a pas fait la preuve de son utilité.

Posologie

Sujet jeune, cœur sain, sans FCR CV multiples

→ Initier à 0,5 µg/kg de poids, puis augmentation progressive en 8-12 semaines pour atteindre la dose d'équilibre. Posologie moyenne théorique de 1,6 µg de T₄L/kg de poids (mais surtout en fonction de la masse maigre).

Sujet âgé et/ou cardiopathe

→ Le cas échéant après réévaluation par le cardiologue si athérome avéré et sujet non suivi.
→ En milieu hospitalier si nécessaire, lévothyroxine 12,5-25 µg/j, à augmenter prudemment toutes les 3-4 semaines, selon la tolérance clinique et l'ECG. Adjonction de débloquent.
Risques : révéler ou aggraver un angor, une insuffisance cardiaque ou une arythmie (6).

Surveillance

- Clinique : Pouls, Transit Intestinal, Thyroïdisme, Sommeil.
- Biologique : taux de TSH
 - Après ajustement thérapeutique → TSH à 6-8 semaines au moins
 - Après équilibre → TSH tous les 6 à 12 mois
- Si sujet à risque cardiaque : Angor, ECG, Tropicaine.
- Parfois, utilité du dosage de la T₄L si doute sur l'observance, si instabilité inexplicable, si situation complexe (iatrogénie notamment).

Education

Le Traitement ... à vie !!!

La prise de lévothyroxine doit se faire le MATIN à JEUN, 20 à 30 minutes avant le petit-déjeuner. Avec de l'EAU. Ne pas le prendre avec du café, ni du jus de fruit (pamplemousse ++), ni du soja.
La prise de tout autre traitement doit se faire à 20-30 minutes de distance. Pour les traitements à base d'aluminium, de fer, de magnésium ou de calcium, un délai d'environ 4 heures doit être respecté.
Les interactions médicamenteuses sont très nombreuses, en cas de prise d'un nouveau médicament, parlez-en à votre médecin ! (AVK, anticoagulants...)
Le dosage de la TSH doit être fait de préférence le matin à jeun. Le dosage de la T₄L doit absolument se faire AVANT la prise du médicament.
Générique : évaluation HAS en cours, si générique choisi, rester sur le même générique !

(1)Wémeu IL, Rev. Port. 2002 ; 52 : 423 et Spéciale Y, et al. Presse Méd 2000 ; 29 : 885-6.(2)TunbridgeWMG et al. Clin Endocrinol 1977 ; 7 : 481, et Volcik P, et al. Ann Endocrinol 2004 ; 65 : 477-486.(3)Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations. SFE - HAS avril 2007.(4)Commission de la transparence. Avis du 10 mars 2010 sur le Lévothyrox[®]. HAS 2010.(5)Mann WC et al. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2413-6.(6)Coppola AR, et al. JAMA. 2006 ; 295 : 1033-8 et Rodondi N, et al. Am J Med 2006 ; 119 : 541-11.

Grossesse et Hypothyroïdie (3)

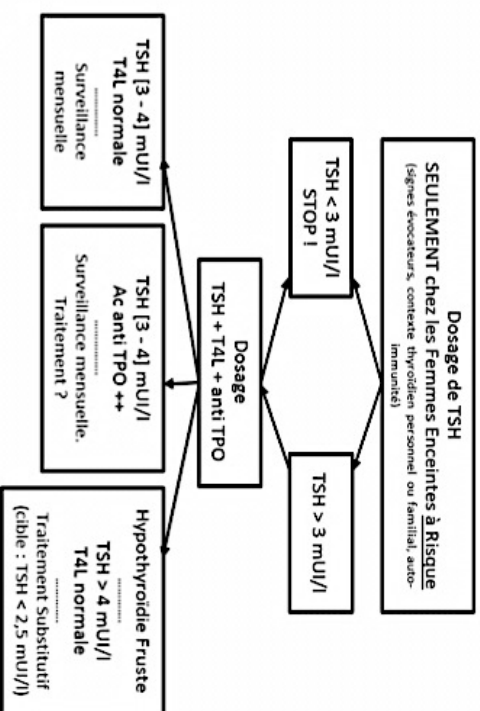
L'hypothyroïdie touche environ 2% des femmes enceintes. Il s'agit le plus souvent d'une thyroïdite auto-immune de type Hashimoto.

Risques maternels (3) : HTA, pré-éclampsie, fausse couche, accouchement prématuré, hémorragie du PP.

Risques fœtaux : anomalie du développement cérébral, hypotrophie fœtale.

Le dépistage systématique de la TSH n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Mais la TSH doit être mesurée chez toutes les femmes enceintes présentant des symptômes ou des facteurs de risque de troubles thyroïdiens.



Attention :

Traiter efficacement toute jeune femme susceptible d'être enceinte (objectif TSH < 2,5 mU/L).

Allaitement maternel possible sous traitement substitutif.

Index des documents

Figure 1 : Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes selon Berkow R.	p18
Figure 2 : Etapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes selon Walter F et Boron D.	p19
Figure 3 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 1 à 9.	P59
Figure 4 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour la question 10.	p60
Figure 5 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 11 à 17.	p60
Figure 6 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 18 à 22.	p61
Figure 7 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 23 à 31.	p62
Figure 8 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses pour les questions 32 à 40.	p63
Figure 9 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 1 à 9.	p65
Figure 10 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour la question 10.	p66
Figure 11 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 11 à 17.	p67
Figure 12 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 18 à 22.	P68
Figure 13 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 23 à 31.	P69
Figure 14 : Histogramme représentant le nombre de bonnes réponses dans chaque groupe avant et après l'intervention pour les questions 32 à 40.	p70
Tableau 1 : moyennes et écarts-types obtenus dans les groupes Gc et Gv avant et après intervention.	p71
Figure 15 : Histogramme représentant l'écart des réponses avant et après intervention au sein des deux groupes et pour chaque question.	p71
Tableau 2 : résultats des tests de Mac Nemar pour chaque question dans les 2 groupes.	p72

Figure 16 : Histogramme représentant le nombre de réponses aux 8 items selon le barème mis en place (V, PV, F). p73

Figure 17 : Histogramme représentant les réponses avant et après intervention au sein des deux groupes et selon le barème mis en place pour les items 1 à 6. p74

Figure 18 : Histogramme représentant les réponses avant et après intervention au sein des deux groupes et selon le barème mis en place pour les items 7 et 8. p75

Figure 19 : Comparaison de la progression du nombre de réponses "Vraies" pour chaque item suite à l'intervention au sein des deux groupes. p75

Figure 20 : Comparaison de la progression du nombre de réponses "Partiellement Vraies" pour chaque item suite à l'intervention au sein des deux groupes. p76

Figure 21 : Comparaison de la progression du nombre de réponses "Fausses" pour chaque item suite à l'intervention au sein des deux groupes. p76

Tableau 3 : résultats des tests du Chi2 et de Fisher pour les 8 items dans les 2 groupes. p77

Figure 22 : Histogramme représentant l'ensemble des réponses des deux groupes pour les items "Sous et Sur-médicalisation". p78

Figure 23 : Histogramme représentant les réponses avant et après intervention au sein des deux groupes pour les items "Sous et Sur-médicalisation". p78

Tableau 4 : résultats des tests de Mac Nemar pour les items « Sous et Sur-médicalisation » au sein des deux groupes. p79

Figure 24 : Histogramme représentant les taux de bonnes réponses des médecins ECA et des médecins non-ECA. p80

Figure 25 : Histogramme comparant les taux de réponses des ECA et des Non-ECA aux items selon le barème mis en place (V, PV, F). p82

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et
devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice
de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai pas un salaire au
dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin
d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race,
de parti ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon
patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous l'emprise de la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes
connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,
que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé

L'hypothyroïdie primaire touche 2 % de la population française, dont 5 % des femmes. Elle est principalement prise en charge par le médecin généraliste. Notre étude propose de mesurer l'efficacité d'une visite confraternelle, à travers un cas d'école portant sur ce thème. Cet outil permettra aussi de décrire les pratiques courantes dans ce domaine, chez les médecins généralistes des Alpes-Maritimes.

Dans un premier temps, des médecins volontaires exerçant dans les Alpes-Maritimes répondaient aux questions relatives au cas d'école. Parmi eux, un groupe de 50 médecins a été formé par tirage au sort. Dans un second temps, ce groupe recevait une visite confraternelle, à la fin de laquelle une fiche d'information était remise au praticien. En parallèle, un groupe constitué de 50 médecins « témoins » n'a pas reçu la visite, mais la fiche d'information par courriel. Dans un troisième temps, le cas d'école était de nouveau soumis à l'ensemble des médecins.

Les résultats obtenus ne sont pas conformes aux recommandations de pratique clinique et certaines décisions thérapeutiques mettaient le patient en danger. Les médecins visités ont mieux répondu que les témoins, avec des améliorations statistiquement significatives pour 6 des 10 items retenus, contre 4 dans le groupe contrôle. Des progressions ont été enregistrées au sein des deux groupes et concernaient les modalités de prescription de la lévothyroxine et ses principales interactions. La sur-médicalisation au stade du diagnostic a fortement été réduite. La visite a eu un impact supplémentaire sur les thèmes relatifs aux indications et à l'initiation du traitement substitutif, alors qu'elle n'a pas été probante sur le suivi biologique, ni sur les décisions thérapeutiques potentiellement dangereuses.

La prise en charge de l'hypothyroïdie souffre d'une méconnaissance malgré l'abondance des recommandations dans ce domaine. La visite confraternelle est efficace. Mais elle impose des moyens humains et financiers importants qui ne permettent pas actuellement de la généraliser dans le cadre de la formation médicale. La diffusion de documents de synthèses de qualité par le biais des technologies numériques est plus facilement réalisable et son rapport coût-efficacité rendrait certainement plus avantageuse l'exploitation d'une telle méthode.

Mots clés : hypothyroïdie, médecin généraliste, visite confraternelle, fiche d'information, Alpes-Maritimes.